



CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM ENSINO NA SAÚDE

LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MANUAL PARA AUXILIAR O
ENSINO DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO CURSO DE MEDICINA**

FORTALEZA

2023

LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MANUAL PARA AUXILIAR O
ENSINO DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO CURSO DE MEDICINA

Dissertação apresentada ao Centro
Universitário Christus para obtenção do
título de Mestre em Ensino na Saúde e
Tecnologias Educacionais. Área de
concentração: Educação em Saúde. Linha
de pesquisa: Processo de Ensino e
Aprendizagem e Tecnologias
Educacionais em Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Tereza de Jesus
Pinheiro Gomes Bandeira

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Centro Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do
Centro Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

A447d ALMEIDA LIMA, LUAN VICTOR.
DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MANUAL PARA
AUXILIAR O ENSINO DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO CURSO DE
MEDICINA / LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA. - 2023.
323 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus -
Unichristus, Mestrado em Ensino na Saúde e Tecnologias
Educaionais, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Tereza de Jesus Pinheiro Gomes
Bandeira.

Área de concentração: Ensino em Saúde.

1. ENSINO. 2. EDUCAÇÃO EM SAÚDE. 3. INFECTOLOGIA. I.
Título.

CDD 610.7

LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MANUAL PARA AUXILIAR O
ENSINO DA ANTIBIOTICOTERAPIA NO CURSO DE MEDICINA

Dissertação apresentada ao Centro
Universitário Christus de Fortaleza para
obtenção do título de Mestre em Ensino na
Saúde e Tecnologias Educacionais. Área
de concentração: Educação em Saúde.
Linha de pesquisa: Processo de Ensino e
Aprendizagem e Tecnologias
Educacionais em Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Tereza de Jesus
Pinheiro Gomes Bandeira

Aprovado em: 01/03/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dra. Melissa Soares Medeiros
Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Lauro Vieira Perdigão Neto
Hospital São José de Doenças Infectocontagiosas (HSJ)

Dedico este trabalho a toda minha família,
sobretudo meus pais, por sempre
acreditarem em mim.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Nágela Cristina Almeida da Costa e Francisco Edson Barbosa Lima, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Ao meu noivo Bruno Pinheiro Aquino que com toda sua paciência me apoia em todas as minhas decisões e que acima de tudo é meu melhor amigo.

Aos meus irmãos Brenda Almeida Lima, Amanda Almeida Lima e Kauan Almeida Lima que contribuem sempre para o meu crescimento pessoal e profissional.

A minha orientadora Prof. Dra. Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira pela sua dedicação e paciência durante todo o projeto, seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado deste trabalho.

A professora Dra. Melissa Soares Medeiros, que sempre acreditou em mim e é a grande responsável por eu ter escolhido a infectologia como especialidade médica e a docência como paixão. Obrigado por aceitar o convite de participar da banca.

Ao professor Dr. Lauro Vieira Perdigão Neto, uma grande referência para mim na infectologia e na docência. Obrigado por aceitar o convite de participar da banca.

A todos os professores e funcionários do programa de mestrado da Unichristus, cada um da sua maneira tornou-se importante nesse processo.

Aos colegas da turma de mestrado por toda interação e conhecimento compartilhado.

Aos alunos que participaram do estudo e realizaram contribuições valiosas para a conclusão do trabalho.

A todos, a minha gratidão.

RESUMO

O ensino médico passou por uma série de transformações ao longo das últimas décadas. As mudanças curriculares, cada vez mais, requerem profissionais capacitados na integração e manuseio dos novos recursos. Estas alterações no modo de educar, ensinar e instruir são necessárias para formação completa dos estudantes de medicina, visto que a tecnologia está promovendo grandes avanços na área médica. Hoje, um dos maiores desafios do curso de Medicina, que demanda atenção dos docentes, é a preparação dos alunos para uma prescrição consciente, principalmente com relação aos antimicrobianos, visto que erros podem levar a resistência antimicrobiana e até mesmo a prejuízos para os pacientes. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo desenvolver um manual sobre antibioticoterapia de fácil manuseio e de leitura acessível para auxiliar o ensino. Após a elaboração do material em diversas etapas, realizado o estudo com uma turma de alunos de medicina que cursavam a disciplina de infectologia. O número total de participantes foi de 102 alunos, onde um grupo selecionado randomicamente obteve acesso ao manual antes da aplicação de uma prova objetiva 16,66% (N=17). A taxa de acertos das questões no grupo de alunos que não acessou o manual foi de 52,07% e no grupo com acesso foi 89,80%, diferença de 37,73%. Conclui-se que é essencial a introdução das metodologias digitais como alternativas de estudo, principalmente atualmente, nos quais as tecnologias são parte da vida dos indivíduos. Dessa forma, o ensino na saúde não poderia ficar fora desse contexto, necessitando evoluir junto ao mundo pós-moderno globalizado.

Palavras-chave: ensino; educação em saúde; infectologia.

ABSTRACT

Medical education has undergone a series of transformations over the last few decades. Curricular changes increasingly require professionals trained in the integration and handling of new resources. These changes in the way of educating, teaching and instructing are necessary for the complete formation of medical students, since technology is promoting great advances in the medical field. Today, one of the biggest challenges of the medical course, which demands the attention of professors, is preparing students for conscious prescription, especially with regard to antimicrobials, since errors can lead to antimicrobial resistance and even harm to patients. In view of this, the present study aims to develop a manual on antibiotic therapy that is easy to handle and accessible to read to assist teaching. After preparing the material in several stages, the study was carried out with a group of medical students who were studying infectology. The total number of participants was 102 students, where a randomly selected group had access to the manual before applying an objective test 16.66% (N=17). The rate of correct answers for the questions in the group of students who did not access the manual was 52.07% and in the group with access it was 89.80%, a difference of 37.73%. It is concluded that the introduction of digital methodologies as study alternatives is essential, especially nowadays, in which technologies are part of individuals' lives. Thus, health education could not be left out of this context, needing to evolve along with the globalized postmodern world.

Keywords: health education; infectology; teaching.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Gráfico da distribuição dos alunos conforme idade.	26
Figura 2 – Gráfico da distribuição dos alunos conforme identidade sexual.	26
Figura 3 – Gráfico do percentual de alunos com alguma graduação prévia.	27
Figura 4 – Gráfico percentual da avaliação dos alunos conforme a importância do ensino da antibioticoterapia.	27
Figura 5 – Gráfico percentual da avaliação dos alunos sobre o aprendizado convencional da antibioticoterapia.	28
Figura 6 – Gráfico do percentual de acertos dos alunos na prova aplicada.	28
Figura 7 – Gráfico percentual da percepção dos alunos com relação ao ganho de conhecimento após o uso do manual de antibioticoterapia.	31
Figura 8 – Gráfico percentual da avaliação dos alunos sobre o uso do manual de antibioticoterapia em outras ocasiões.	31
Figura 9 – Gráfico percentual da percepção dos alunos com relação a leitura acessível e didática do manual de antibioticoterapia.	32
Figura 10 – Gráfico percentual da avaliação final do manual de antibioticoterapia pelos alunos.	32

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 – Resposta dos alunos quando questionados quais as dificuldades encontradas no ensino da antibioticoterapia.....	33
Quadro 2 – Resposta dos alunos quando questionados sobre sugestões para melhoria do ensino da antibioticoterapia.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MESTED	Mestrado em Ensino na Saúde e Tecnologias Educacionais
UNICHRISTUS	Centro Universitário Christus
OMS	Organização Mundial da Saúde
DCNs	Diretrizes Curriculares Nacionais
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TIC	Tecnologias de Informação e Comunicação
LIT	Laboratório de Inovações Tecnológicas
MEC	Ministério da Educação
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave)
COVID-19	Coronavirus disease of 2019 (Doença por coronavírus em 2019)
EAD	Ensino a distância
AVAs	Ambientes virtuais de aprendizagem
PBL	<i>Problem-based learning</i> (Aprendizado baseado em problemas)
TBL	<i>Team-based learning</i> (Aprendizado em equipe)
MAs	Metodologias ativas
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido desoxiribonucleico)
UTIs	Unidades de terapia intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 TECNOLOGIA NA EDUCAÇÃO.....	17
3.2 PLATAFORMA INTERATIVA	18
3.3 E-BOOK	19
3.4 EDUCAÇÃO MÉDICA.....	19
3.5 ANTIBIOTICOTERAPIA.....	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	23
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	23
4.2 LOCAL DE ESTUDO E POPULAÇÃO.....	23
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	23
4.4 ETAPAS DO ESTUDO.....	23
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	24
5 RESULTADOS	26
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÃO	38
ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO.....	40
PRODUTO TÉCNICO PRINCIPAL	41
REFERÊNCIAS.....	64
APÊNDICES	45
APÊNCIDE A- OUTROS PRODUTOS TÉCNICOS.....	51
ANEXOS.....	117
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO DE LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)	117
ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO	118
ANEXO C- COMPROVANTE DE ENVIO DO ARTIGO CIENTÍFICO.....	119
ANEXO D- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	120

1 INTRODUÇÃO

O ensino médico vem passando por uma série de transformações ao longo das últimas décadas. As mudanças curriculares requerem profissionais cada vez mais capacitados na integração e manuseio dos novos recursos. De fato, as alterações no modo de educar, ensinar e instruir são necessárias para formação dos estudantes de medicina, visto que a tecnologia está promovendo grandes avanços nesta área. Assim, se faz necessário estimular o uso da tecnologia como um facilitador no processo de aprendizado (GORGENS; ANDRADE, 2018).

A pandemia da COVID-19 mudou notadamente e em pouco tempo as modalidades de ensino, uma vez que o Ministério da Educação exigiu mudanças nos métodos de ensino para impedir a disseminação do SARS-CoV-2. Diante desse cenário, as universidades precisaram se adequar rapidamente a um novo modelo de ensino. Dessa forma, foi estabelecida a suspensão das atividades letivas presenciais e a implantação de metodologias virtuais, o que mudou completamente a percepção do ensino pelo professor e pelo aluno (TEMPSKI et al., 2021; VIEIRA; SILVA, 2020).

Mudanças e reestruturações são frequentemente observadas no processo de ensino e aprendizagem, visto que, a depender das transformações culturais, tecnológicas e epidemiológicas, faz-se necessária a criação de novos modelos educacionais. A adequação de novos formatos de ensino na medicina se torna mais difícil devido à necessidade, em certas situações, do contato presencial entre os alunos e os pacientes nos campos de estágios, principalmente por ocasião do exame físico (CAMPOS - FILHO et al., 2022; VIEIRA; SILVA, 2020).

Nesse cenário de inovações, as Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs) na área da saúde e do ensino servem como ferramentas que permitem integrar e fornecer recursos didáticos adicionais, tornando possível a diversidade da metodologia de ensino, apresentando um papel transformador na educação. De fato, a necessidade de inovar as metodologias de ensino demanda dos professores uma reestruturação do seu papel, o que foi experimentado durante a pandemia da COVID-19, configurando um novo modelo de ensino que resultou na condução dos alunos, de forma autônoma e participativa, a atuarem nas etapas do processo educacional e na construção do conhecimento e raciocínio clínico (SILVA; KUBRUSLY; AUGUSTO, 2022; VIEIRA; SILVA, 2020).

Todas essas mudanças foram favorecidas devido a maior parte dos acadêmicos pertencerem à Geração Y, grupo de pessoas nascidas entre os anos de 1980 e 2000. Esses alunos cresceram imersos no processo de globalização, demandando metodologias de ensino ativas, em que o foco do ensino fosse o próprio aluno e o professor cumprisse a missão de tutor. É uma geração objetiva e concreta, que demanda conhecimento aplicado à prática médica, em que o aluno perceba a importância e a utilidade daquele conteúdo (ROBERTS; NEWMAN; SCHWARTZSTEIN, 2012).

Os novos formatos de ensino proporcionados pelas TICs incluem o Ensino à Distância (EAD), Ambientes Virtuais de Aprendizagem (AVAs), teleconsultas, simulações virtuais, conferências, sala de aula invertida (*flipped-classes*), *problem-based learning* (PBL) e *team-based learning* (TBL). Com o advento da pandemia, essas metodologias foram ainda mais utilizadas, objetivando o fornecimento de uma maior integração e comunicação dos alunos com os professores, permitindo a disponibilidade de conteúdos de forma síncrona e/ou assíncrona. Outros métodos também foram ganhando espaço, como as plataformas digitais, *lives*, podcasts, *E-books*, gamificação e aplicativos educacionais. Com todos esses avanços tecnológicos, alunos e professores se viram em um ambiente de alta interação e comunicação, proporcionando engajamento e colaboração no processo educacional, fornecendo feedbacks e sugestões para melhoria do processo ensino-aprendizagem (VIEIRA; SILVA, 2020; SILVA; KUBRUSLY; AUGUSTO, 2022; TEMPSKI et al., 2021)

Atualmente, o processo de ensino demanda criatividade e uso de tecnologias voltadas para o desenvolvimento de novos recursos. A formação do médico com o auxílio de plataformas de ensino facilita o processo de aprendizado, visto que essas novas ferramentas possuem linguagem simples, didática, objetiva e conteúdo interativo, em que o aluno participa de modo ativo. Somam-se a essas vantagens a possibilidade de redução de custos pela facilidade de disseminação e compartilhamento (OLIVEIRA et al., 2019).

Hoje, um dos maiores desafios do curso de Medicina, que demanda atenção dos docentes, é a preparação dos alunos para uma prescrição consciente de antimicrobianos, visto que constantemente são observados erros. Estes equívocos são relacionados ao paciente, ao fármaco, a dose, a apresentação, a indicação, a frequência e a via de administração. O uso de antimicrobianos sem a correta indicação ou posologia pode ocasionar o surgimento de patógenos resistentes às terapias atuais, associado a carência no surgimento de novas drogas acarreta o aumento da mortalidade dos pacientes. Esse problema além de proporcionar grandes impactos negativos na saúde pública, repercute, ainda, na economia, devido à necessidade de maiores gastos com internações e utilização

de antimicrobianos de amplo espectro. Com isso, urge a necessidade de otimizar a formação e capacitação dos futuros profissionais que serão responsáveis por estas prescrições (SANTOS et al., 2020).

Como médico infectologista, professor do curso de medicina e preceptor do internato e da residência observei na prática a deficiência dos alunos em conceitos básicos acerca de antimicrobianos, conhecimentos os quais deveriam ter sido adquiridos e consolidados no início da graduação. Dentro do contexto das novas metodologias de ensino aliadas à tecnologia, buscamos encontrar o formato que ajudassem aos alunos não só em provas da disciplina, mas em toda a sua carreira médica. Dessa forma, desenvolvemos um manual digital de acesso rápido, manuseio fácil e leitura didática para auxiliar o ensino dessa temática.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver um manual digital para auxiliar o ensino da antibioticoterapia no curso de medicina.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Realizar revisão de literatura sobre antibioticoterapia;
- 2.2.2 Avaliar a satisfação dos alunos com relação o manual digital;
- 2.2.3 Analisar o impacto do manual digital no aprendizado do estudante de medicina;
- 2.2.4 Validar o manual digital sobre antibioticoterapia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Tecnologia na educação

O uso de tecnologias não é um fato atual, ao contrário, ela acompanha o desenvolvimento humano desde a pré-história com a descoberta do fogo até os tempos atuais com a criação da nanotecnologia. Dessa forma, a tecnologia é tudo aquilo que o homem produz e aperfeiçoa para atender às suas necessidades, sejam elas essenciais para a qualidade de vida como para tornar o processo produtivo mais dinâmico (SILVA; KUBRUSLY; AUGUSTO, 2022).

Atualmente, a presença da tecnologia permite aos acadêmicos de medicina a disseminação e o acesso a mais recursos de aprendizado, como aulas à distância, materiais digitais (*E-books*), plataformas e ambientes interativos *on-line*. O seu uso traz grandes benefícios para o processo de ensino-aprendizagem, apresentando flexibilidade, acessibilidade, interatividade e comunicação com diversos profissionais e alunos, permitindo novas formas de ensinar e aprender (BARRETO et al., 2022; SILVA; KUBRUSLY; AUGUSTO, 2022).

O uso de tecnologias da informação e comunicação (TICs) na educação facilita a compreensão e o aprendizado, sendo bastante procurada por professores e alunos. De fato, ela permite diversificar as formas de ensino, proporcionando interatividade e imersão nas temáticas. É evidente que as TICs tornam as aulas mais atrativas e os alunos têm a oportunidade de adquirir conhecimentos de forma autônoma e prática (KYAW et al., 2019).

Não só os estudantes são afetados pelas novas tecnologias de ensino, mas também os docentes, devido à necessidade de adaptação às novas tecnologias de ensino como alternativas que promovam uma maior interação com seus discentes. Dessa forma, o uso de meios de ensino digitais é um grande avanço que permite trocas de experiências, desenvolvimento, atualizações profissionais, formações e divulgação de materiais de estudo. Portanto, as novas metodologias educacionais inovam e auxiliam o ensino, facilitando o acesso e possibilitando a continuidade do ensino-aprendizagem. Cabe aos educadores utilizá-las de maneira consciente e planejada (BARRETO et al., 2022; ALVES, 2022).

3.2 Plataforma interativa

A educação persiste em um processo de constante reestruturação e reinvenção, sempre buscando transmitir o conhecimento de forma efetiva. Assim, atualmente, com a presença das TICs, observou-se que os estudantes aprendem mais quando são estimulados através das interações, sejam elas presenciais ou virtuais. Essas trocas de conhecimentos podem ser realizadas de diversas formas, como as plataformas interativas, a exemplos dos jogos educativos (WYSZOMIRSKA et al., 2022; SOUSA et al., 2022).

A pandemia da COVID-19 demonstrou não ser só um fator que colocou em risco a saúde pública mundial, mas também um catalisador de mudanças no mundo digital, houve uma grande procura por novas ferramentas tecnológicas, tanto para o uso no trabalho quanto para o cotidiano pessoal. A procura dessas tecnologias para o ensino tornou-se um grande desafio para professores e alunos, gerando drásticas mudanças no processo educacional. Certas alternativas criadas por algumas instituições de ensino já viraram casos de sucesso, o que demonstrou a possibilidade de inovação, maior engajamento e disseminação do conteúdo durante o processo de aprendizado (GUIMARÃES; VIMERCATE; SCHIZZI, 2022; SOUSA et al., 2022).

As novas ferramentas de ensino promovem um aprendizado mais individualizado e busca atender as necessidades de cada aluno. Assim, os educadores podem instigar os estudantes com o uso de links, vídeos, textos, jogos e atividades, tanto individuais como em grupo. Visto isso, plataformas digitais podem auxiliar no processo de ensino-aprendizagem, servindo como elemento de apoio nos modelos educacionais propostos, pois irão estabelecer uma melhor e maior comunicação entre alunos, professores e demais envolvidos, oferecendo ferramentas que facilitem o acesso às informações em um único lugar (GUIMARÃES; MOREIRA; ROQUE, 2022; GUIMARÃES; VIMERCATE; SCHIZZI, 2022).

As plataformas interativas permitem que os estudantes aprendam de uma forma mais lúdica e prática, realizando atividades para melhor fixar o conteúdo, evitando um processo de ensino cansativo e monótono. Um exemplo de plataforma é o e-Bug® que tem o intuito de educar os estudantes jovens acerca de microrganismos, desde a prevenção até o uso prudente dos antibióticos. Outra plataforma é o AntibioGame®, no qual consiste em ensinar os acadêmicos sobre o manejo e prescrição correta de antibióticos de acordo com casos clínicos interativos (CARIS et al., 2018; ELEY et al., 2019; TSOPRA et al., 2020).

3.3 E-book

A ascensão da tecnologia possibilitou a criação de manuais, livros, softwares e plataformas interativas para maior diversificação e melhor fixação do conteúdo, sendo uma boa ferramenta de ensino. Dessa forma, os livros digitais, ou *E-books*, ganharam grande espaço com a evolução da tecnologia e advento da pandemia da COVID-19, quando houve a necessidade de isolamento, tendo a maior demanda e busca por livros digitais. De fato, o aprendizado móvel, ou *mobile learning*, é uma tendência educativa que merece ser estudada, pois, com a inserção dos tablets e smartphones, os *E-books* se destacaram, tornando o processo educacional mais acessível (SILVA; KUBRUSLY; AUGUSTO, 2022; SILVA et al., 2022).

Embora associado ao livro impresso, o *E-book* surge como uma estratégia importante de auxiliar o processo de ensino e aprendizado, entre as vantagens está sua facilidade de armazenamento e divulgação. Dessa forma, pode ser lido através de vários aparelhos eletrônicos e em qualquer lugar, reduzindo os custos por não haver necessidade de impressão do material. Além disso, não é preciso de internet disponível para o acessar o conteúdo, desde que já tenha realizado o *download* do arquivo, o armazenamento é duradouro e não ocupa espaço físico, sendo uma opção ecológica (SILVA et al., 2022).

Apesar de todas estas vantagens, os *E-books* possuem limitações, como o consumo de energia devido a necessidade de aparelhos eletrônicos para a leitura (*notebook, tablet ou smartphone*), além da possibilidade de descarregar o dispositivo durante a utilização. Outra desvantagem é a maior probabilidade de distração por meio das notificações de outros aplicativos e a leitura que pode se tornar cansativa com exposição prolongada a luz. Ademais, muitos leitores preferem sentir a textura do papel, o cheiro, folhear as páginas, o que não terão em um *E-book*. Nota-se que além de todos esses pontos, há questões financeiras e econômicas que permeiam esse processo. Os custos dos aparelhos ainda são altos, o que torna o *E-book* impopular e até mesmo inviável para uma parcela da população (COUTINHO, 2015).

3.4 Educação médica

Ao falarmos de educação médica abordamos sobre as novas Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN), estabelecidas pelo Conselho Nacional de Educação, que recomenda a instituição de práticas formativas ativas, interdisciplinaridade e habilidades centradas na

pessoa, e não na doença. Dessa forma, ensinar os acadêmicos de Medicina sobre humanização e integralidade é imprescindível para o compromisso social, promovendo, prevenindo e manejando as pessoas de acordo com as necessidades delas (SILVA et al., 2022; WYSZOMIRSKA et al., 2022).

A educação em saúde vem sendo transformada constantemente com o objetivo de produzir e gerar conhecimento multidisciplinar, integrando as mais diversas formas de aprender, pois o profissional da saúde não deve saber somente questões específicas de sua área, mas também entender o paciente em todos os seus aspectos pessoais, culturais e sociais. As TICs na medida que se tornam um modelo de facilitação da comunicação, especialmente em tempos de pandemia da COVID-19, também afastam o contato com o ser humano, sendo necessário, assim, uma abordagem e dinamismo no que concerne a humanização e o manejo adequado do paciente (SILVA et al., 2022; WYSZOMIRSKA et al., 2022).

Dessa forma, estratégias de ensino são fundamentais para realizar a manutenção do conhecimento teórico-prático, sendo elas formas físicas, verbais e virtuais. Avanços na tecnologia proporcionaram uma maior flexibilidade de ensino, tornando a educação mais acessível e disponível. De fato, o ensino remoto promove uma maior autonomia do estudante, pois, através das metodologias ativas, os acadêmicos são incentivados a buscarem fontes de estudos para aprofundar seus conhecimentos (CARIS et al., 2018).

O *E-Learning* consiste em um aprendizado não presencial, fundamentado em pilares tecnológicos, como plataformas de ensino online. Essa metodologia vem sendo utilizada por muitos profissionais de saúde para manter e desenvolver as competências de ensino, pois, na medicina, o médico necessita estar sempre em atualização, sobretudo os que trabalham com docência (ELEY et al., 2019).

Portanto, o ensino médico atual necessita adequar-se às metodologias ativas de ensino, utilizando-se das TICs e estimulando os acadêmicos na participação ativa e autônoma. Ademais, os novos formatos de ensino estabelecem a discussão e a interação com os colegas e com os pacientes, proporcionando maiores habilidades de manejo e de comunicação (SILVA et al., 2022; SILVA; KUBRUSLY; AUGUSTO, 2022; WYSZOMIRSKA et al., 2022).

3.5 Antibioticoterapia

Os antimicrobianos foram descobertos em 1928 por Alexander Fleming, quando ele percebeu o crescimento de um fungo do gênero *Penicillium*, produtor de penicilina, ao estudar bactérias do gênero *Staphylococcus*. Dessa forma, iniciaram-se os estudos dos antibióticos, medicações utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas (BASTOS, 2022).

Essas substâncias possuem diversos mecanismos de ação, por exemplo: atuam na parede celular, enfraquecendo e destruindo a bactéria; na estrutura e função do DNA, interferindo na replicação ou inibindo a formação do DNA; na síntese proteica, modificando ou inibindo a síntese de proteína; na estabilidade da membrana celular, aumentando a permeabilidade que resulta na morte celular; e no mecanismo do folato, interrompendo as funções básicas da bactéria (BASTOS, 2022).

Devido toda a complexidade do assunto, visto que são muitos os mecanismos de ação, as classes antimicrobianas e as drogas disponíveis para uso clínico, é fundamental que o acadêmico tenha acesso a diferentes formas de ensino para consolidação do assunto, dado que esses estudantes serão os futuros prescritores de antimicrobianos e responsáveis pelo controle de infecções. Ademais, muitos acadêmicos relatam dificuldade no aprendizado da antibioterapia devido a uma literatura extensa, fragmentada e complexa, somado a problemas nas metodologias de ensino tradicionais (SANTOS et al., 2020).

A prescrição correta é essencial para evitar a seleção bacteriana, porém ainda é percebido que, muitas vezes, os antimicrobianos são utilizados de forma incorreta. Com o advento da pandemia pelo COVID-19, essa situação se intensificou, pois, se utilizou antimicrobianos de forma indiscriminada em infecções de origem viral, o que além de aumentar a resistência bacteriana, mostra que os médicos não sabem diferenciar corretamente infecções virais das bacterianas (SILVA et al., 2022).

Dessa forma, o uso da tecnologia pode ajudar no controle do uso indevido dos antimicrobianos, reduzindo a pressão seletiva e o desenvolvimento de resistência bacteriana. Como formas de prevenção, programas podem ser desenvolvidos para auxiliar na escolha, controle, manutenção e vigilância dos antibióticos utilizados em seus respectivos contextos clínicos, assessorando serviços de controle de infecções hospitalares (PEREIRA; REIS, 2022; FREIRE; RODRIGUE, 2022; NABOVATI et al., 2021; SENA et al., 2022).

Estratégias educativas acerca da antibioticoterapia foram desenvolvidas para ensinar aos estudantes a melhor forma de manejar e de prescrever esses fármacos corretamente,

reduzindo a resistência bacteriana e garantindo o melhor tratamento para o paciente. Em 2010, na Inglaterra, foi desenvolvido o aplicativo *E-Bug*® e, ao ser avaliado, foi visto que a plataforma se mostrou eficaz em auxiliar estudantes e profissionais de saúde no aprendizado de doenças infectocontagiosas, refinando conhecimentos prévios. Outro trabalho publicado desenvolveu o aplicativo *AntibioGame*®, uma proposta inovadora de ensino que utiliza gamificação para o ensino da antibioticoterapia (TSOPRA et al., 2020; CARIS et al., 2018; ELEY et al., 2019).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Neste estudo foram adotadas etapas para o desenvolvimento de um manual digital para auxiliar o ensino da antibioticoterapia.

4.2 Local de estudo e população

A pesquisa foi realizada no Centro Universitário Christus, localizado na rua João Adolfo Gurgel, 133, bairro Cocó, CEP: 60192-345 – Fortaleza, Ceará.

Alunos do curso de medicina do Centro Universitário Christus que estavam cursando a disciplina de infectologia foram convidados a participar do estudo.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos os alunos maiores de 18 anos do curso de medicina do Centro Universitário Christus que estavam cursando a disciplina de infectologia e aceitaram participar do projeto após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE.

Foram excluídos os alunos que não realizaram a avaliação ou a realizaram de forma incompleta.

4.4 Etapas do estudo

Para assegurar a qualidade da elaboração do material foram adotadas as seguintes etapas:

- I. Realizado reuniões e levantamento teórico para definição da estruturação do manual de antibioticoterapia, definido tópicos a serem desenvolvidos em cada classe de antimicrobiano. Os temas são abrangentes, portanto, objetivou-se focar nas principais classes antimicrobianas de importância para o médico generalista. Dessa forma, buscou a aplicabilidade da temática na prática clínica;

- II. Realizada revisão narrativa da antibioticoterapia usando como principal referência o Sanford Guide e o livro texto Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico;
- III. Elaboração do manual de antibioticoterapia desenvolvido conforme a estruturação definida na primeira etapa;
- IV. Os alunos foram convidados a participar do projeto durante as aulas expositivas realizadas durante o módulo de infectologia. Aqueles que aceitaram participar receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) disponibilizado através de formulário eletrônico (Google Forms®) enviado por aplicativo de mensagens instantâneo (WhatsApp®);
- V. Realizada seleção randômica de um grupo de acadêmicos de medicina que cursavam a disciplina de infectologia para que tivessem acesso ao manual de antibioticoterapia sete dias antes da aplicação da prova, disponibilizado através do compartilhamento eletrônico do material por aplicativo de mensagens instantânea (WhatsApp®). Os demais alunos não obtiveram acesso ao material e buscaram estudar por meio das metodologias convencionais;
- VI. Realizada aplicação de uma prova de múltipla escolha por meio de plataforma digital online (Google Forms®) para todos os alunos que participaram do estudo, incluindo o grupo de alunos que não obteve acesso ao manual. A prova continha quinze questões objetivas e/ou contextualizadas sobre antibioticoterapia e somente foi aplicada após todas as aulas da disciplina de infectologia terem sido ministradas, o que ocorreu em uma data previamente definida e antes de uma atividade curricular regular. Não foi permitido o acesso a materiais complementares durante a aplicação da prova;
- VII. Realizada avaliação do manual digital de antibioticoterapia pelo grupo de alunos que tiveram acesso ao material para estudo por meio de questionário eletrônico (Google Forms®) com questões de múltipla escolha e discursivas.;
- VIII. Adequação do manual digital após análise e avaliação dos alunos que tiveram acesso ao material.

4.5 Aspectos éticos

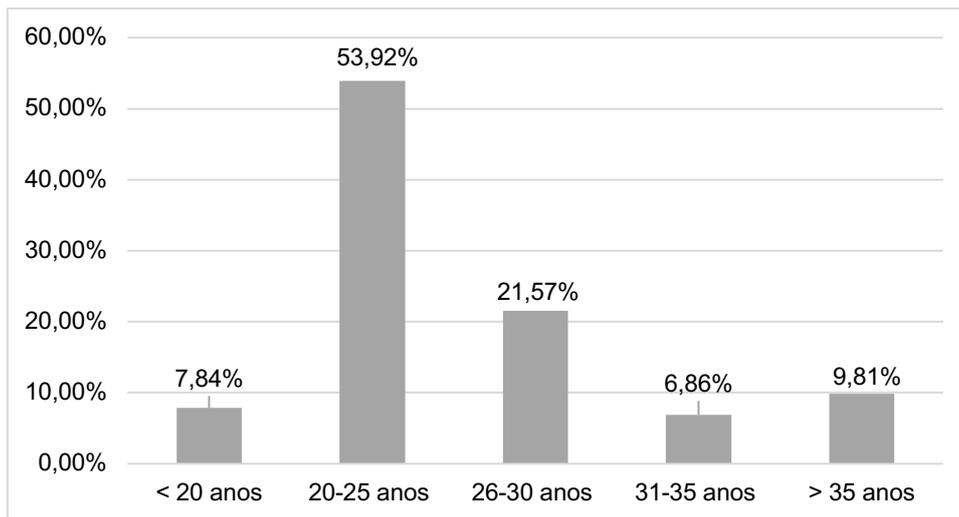
Foram respeitados os preceitos éticos da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, sendo garantida a confidencialidade, o anonimato e a não utilização das informações em prejuízo de outros.

Os dados foram empregados somente para os fins previstos, prezando-se pelo respeito à dignidade e autonomia do participante. Obteve-se a autorização dos participantes por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice B). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob CAAE: 49200921.8.0000.5049.

5 RESULTADOS

O número total de acadêmicos participante do estudo foi de 104, porém 2 alunos foram excluídos por não realizarem a prova completa. Portanto, 102 alunos foram incluídos no estudo, destes 83,33% (N=85) não tiveram acesso ao manual de antibioticoterapia e, portanto, estudaram por metodologias convencionais; 16,66% (N=17) tiveram acesso ao material.

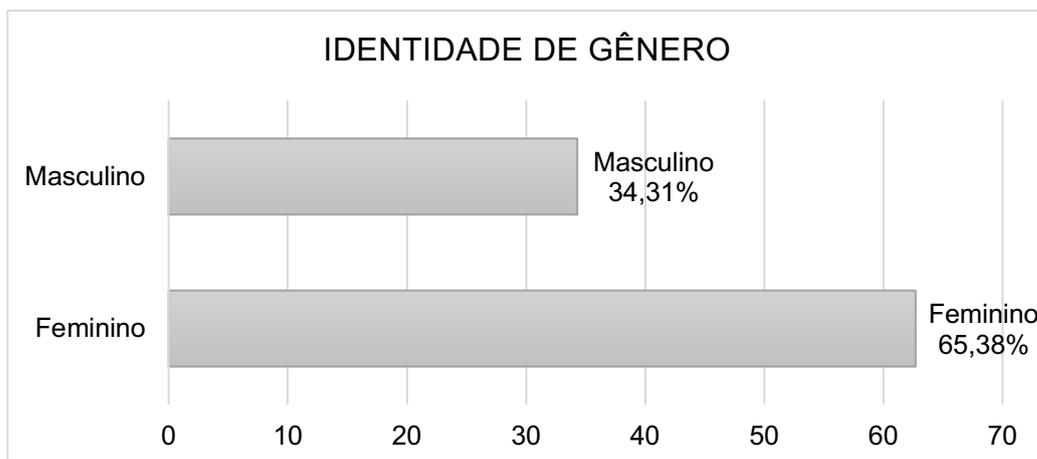
Figura 1 – Gráfico da distribuição dos alunos conforme idade.



Fonte: os autores.

A média de idade dos alunos que participaram do estudo foi de 25,34 anos, variando entre 19 e 44 anos.

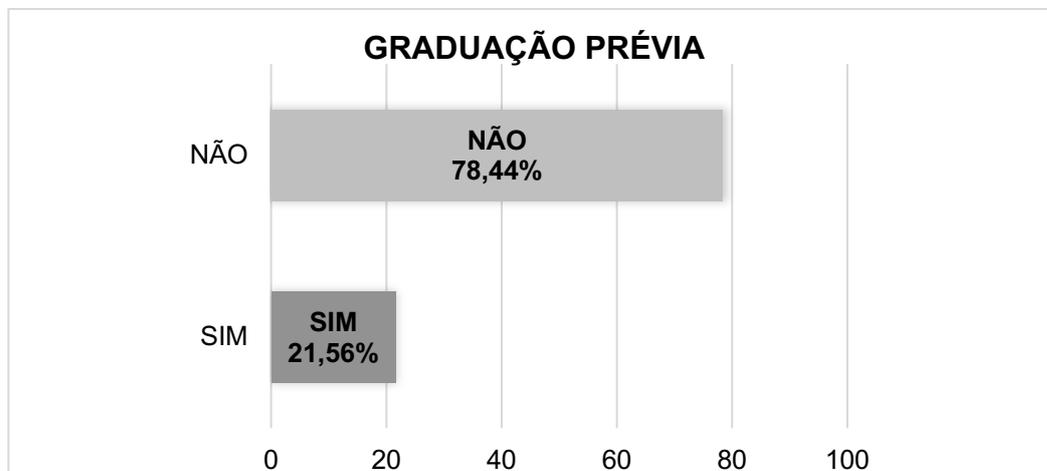
Figura 2 – Gráfico da distribuição dos alunos conforme identidade de gênero.



Fonte: os autores.

Em relação aos alunos que participaram do estudo, 65,68% (N=67) se declararam do gênero feminino e 34,31% (N=35) do masculino.

Figura 3 – Gráfico do percentual de alunos com alguma graduação prévia.



Fonte: os autores.

Quando questionados sobre graduação prévia, 21,56% (N=22) possuíam formação anterior. Em ordem de maior frequência foram citadas: enfermagem, odontologia, fisioterapia, farmácia, nutrição, biomedicina, psicologia, ciências biológicas e direito.

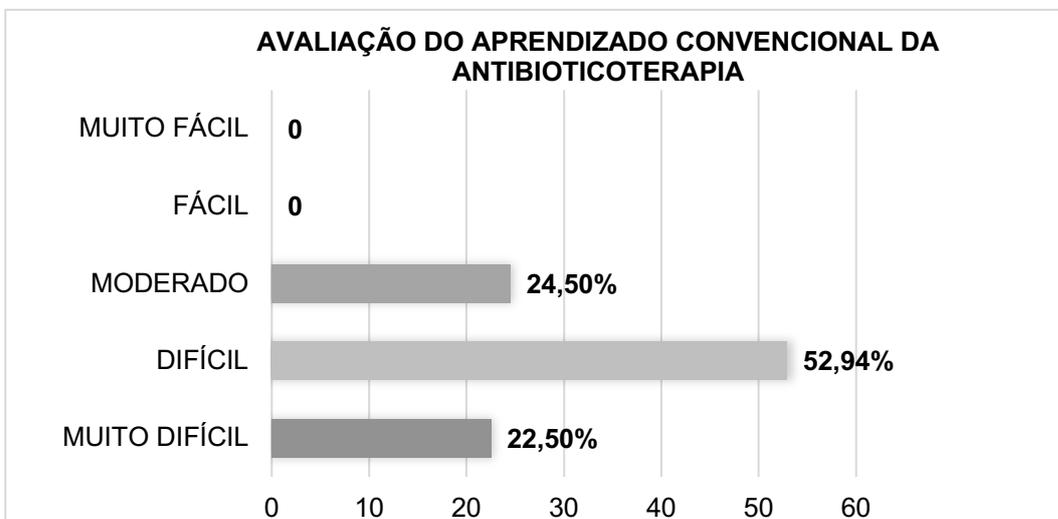
Figura 4 – Gráfico percentual da avaliação dos alunos conforme a importância do ensino da antibioticoterapia.



Fonte: os autores.

Acerca da importância do ensino da antibioticoterapia na graduação, 95,09% (N=97) consideraram muito importância, 3,9% (N=4) consideraram importante e 0,98% (N=1) não considerou importante.

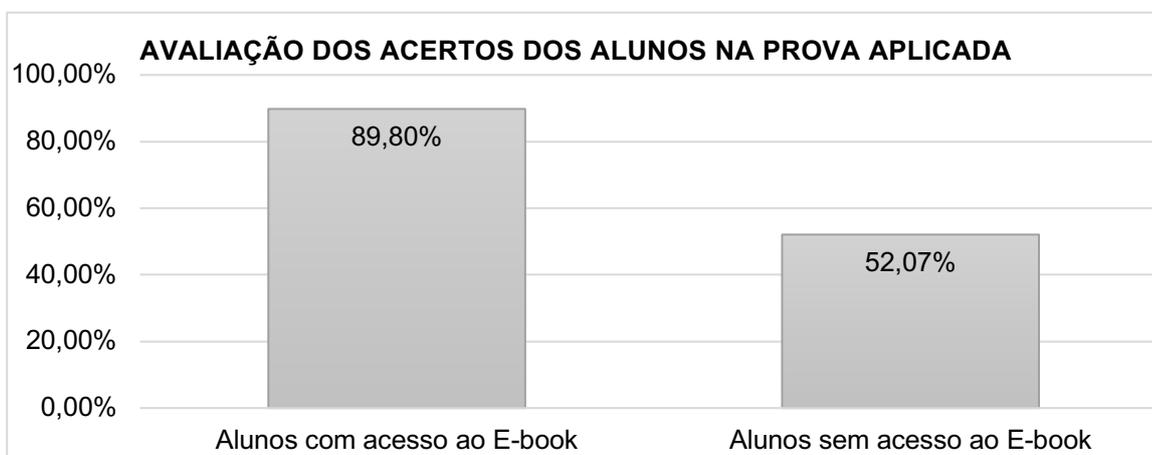
Figura 5 – Gráfico percentual da avaliação dos alunos sobre o aprendizado convencional da antibioticoterapia.



Fonte: os autores.

Ao serem questionados sobre a avaliação do aprendizado convencional da antibioticoterapia, 22,54% (N=23) consideraram muito difícil, 52,94% (N=54) consideraram difícil e 24,50% (N=25) consideraram moderado.

Figura 6 – Gráfico do percentual de acertos dos alunos na prova aplicada.



Fonte: os autores.

Tabela 1 – Análise de acertos dos alunos na prova aplicada.

	Com material		Sem material		p
	n	%	n	%	
Acerto da Questão 1					1,000
Não	3	17,70%	16	18,80%	
Sim	14	82,40%	69	81,20%	
Acerto da Questão 2					0,227
Não	2	11,80%	25	29,40%	
Sim	15	88,20%	60	70,60%	
Acerto da Questão 3					0,110
Não	5	29,40%	43	50,60%	
Sim	12	70,60%	42	49,40%	
Acerto da Questão 4					<0,001
Não	1	5,90%	46	54,10%	
Sim	16	94,10%	39	45,90%	
Acerto da Questão 5					0,001
Não	2	11,80%	48	56,50%	
Sim	15	88,20%	37	43,50%	
Acerto da Questão 6					0,067
Não	0	0,00%	16	18,80%	
Sim	17	100,00%	69	81,20%	
Acerto da Questão 7					0,003
Não	1	5,90%	37	43,50%	
Sim	16	94,10%	48	56,50%	
Acerto da Questão 8					<0,001
Não	1	5,90%	54	63,50%	
Sim	16	94,10%	31	36,50%	
Acerto da Questão 9					0,001
Não	4	23,50%	56	65,90%	
Sim	13	76,50%	29	34,10%	
Acerto da Questão 10					0,003

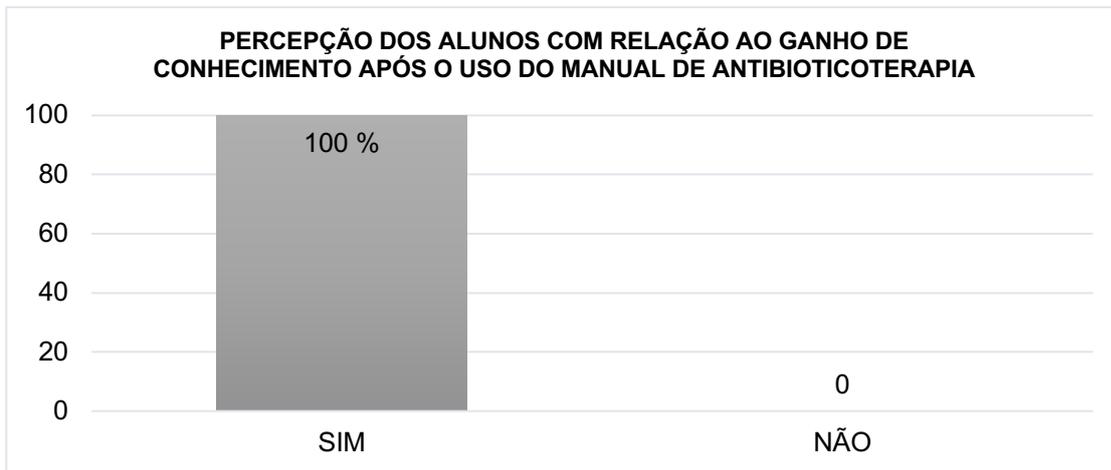
Não	3	17,70%	49	57,70%	
Sim	14	82,40%	36	42,40%	
Acerto da Questão 11					0,001
Não	0	0,00%	34	40,00%	
Sim	17	100,00%	51	60,00%	
Acerto da Questão 12					<0,001
Não	3	17,70%	72	84,70%	
Sim	14	82,40%	13	15,30%	
Acerto da Questão 13					<0,001
Não	0	0,00%	46	54,10%	
Sim	17	100,00%	39	45,90%	
Acerto da Questão 14					0,016
Não	1	5,90%	30	35,30%	
Sim	16	94,10%	55	64,70%	
Acerto da Questão 15					<0,001
Não	0	0,00%	39	45,90%	
Sim	17	100,00%	46	54,10%	
Somatório total de acertos					<0,001
Não	26	10,20%	611	47,90%	
Sim	229	89,80%	664	52,10%	

Fonte: os autores.

A taxa de acertos das questões no grupo de alunos que não obteve acesso ao manual digital de antibioticoterapia foi 52,10% e no grupo que obteve acesso foi de 89,80%, diferença de 37,73%, variando de 1,18% a 67,06% entre as questões.

Dados categóricos foram expressos como contagem absoluta e frequências relativas em porcentagens. Foi usado o teste do qui-quadrado ou exato de Fisher na avaliação da associação entre os grupos que usaram ou não o material com o acerto das questões. Os dados foram analisados pelo software IBM SPSS Statistics para Macintosh (Versão 23.0. Armonk, NY: IBM Corp). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

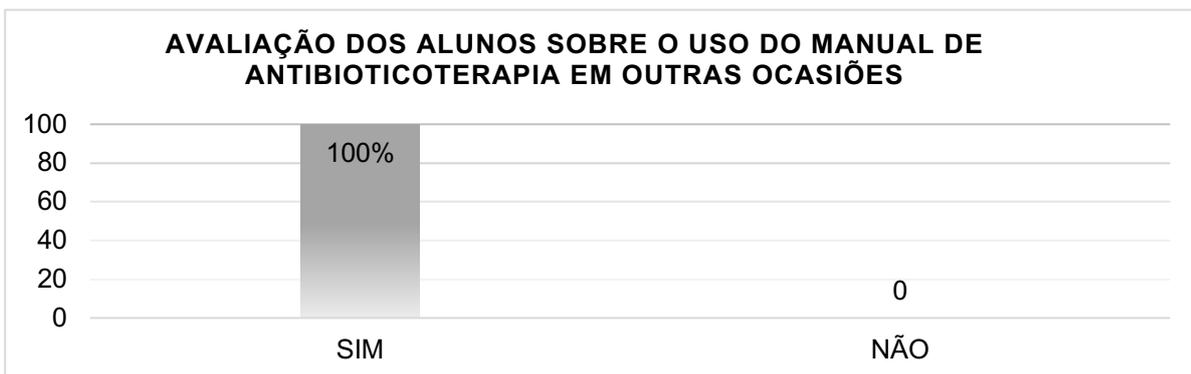
Figura 7 – Gráfico percentual da percepção dos alunos com relação ao ganho de conhecimento após o uso do manual de antibioticoterapia.



Fonte: os autores.

Os alunos que tiveram acesso ao manual de antibioticoterapia foram questionados quanto a sua percepção sobre o ganho de conhecimento com o uso do material, 100% (N=17) consideraram um importante ganho no aprendizado.

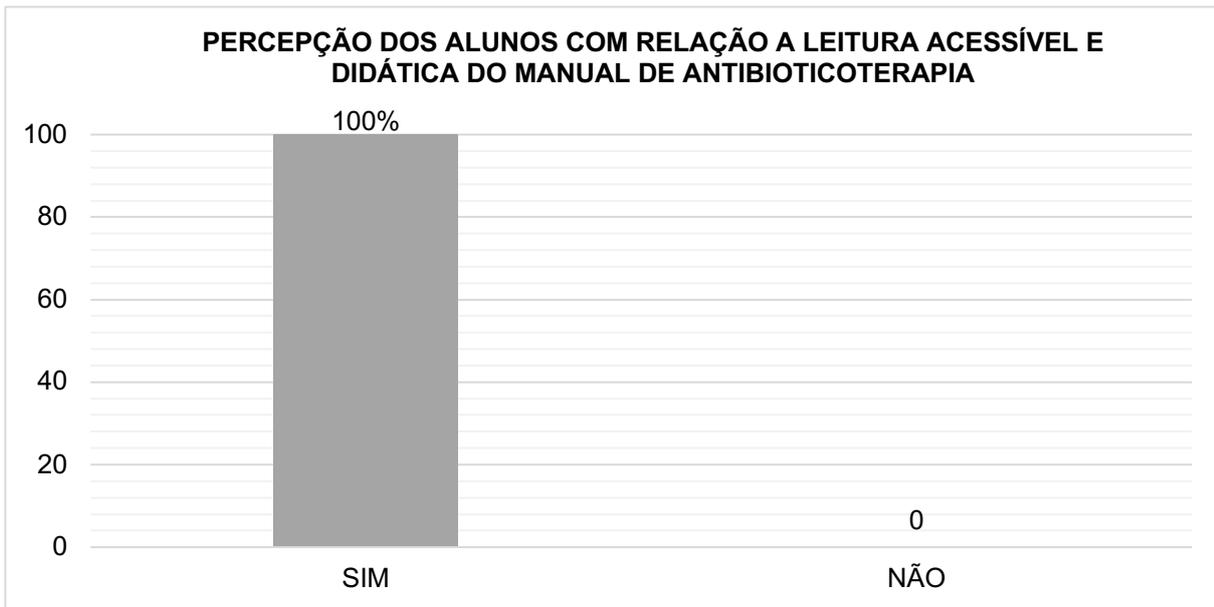
Figura 8 – Gráfico percentual da avaliação dos alunos sobre o uso do manual de antibioticoterapia em outras ocasiões.



Fonte: os autores.

Os alunos que tiveram acesso ao manual digital foram questionados se usariam o material em outras ocasiões futuras (exemplo: estudo direcionado para outras provas ou consultas durante estágio supervisionado), 100% (N=17) afirmaram que sim.

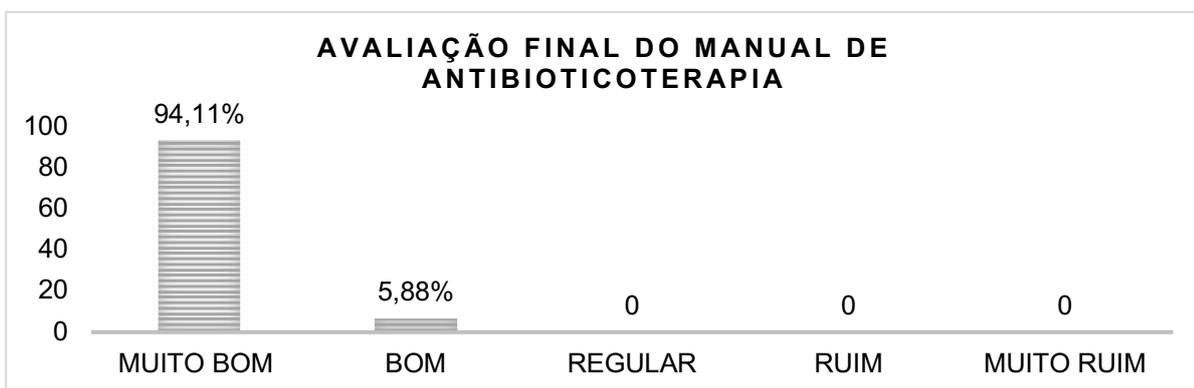
Figura 9 – Gráfico percentual da percepção dos alunos com relação a leitura acessível e didática do manual de antibioticoterapia.



Fonte: os autores.

Os alunos que tiveram acesso ao manual de antibioticoterapia foram questionados sobre sua percepção com relação a leitura do material, buscando entender se os alunos consideraram a leitura acessível e didática, 100% (N=17) avaliaram que sim.

Figura 10 – Gráfico percentual da avaliação final do manual de antibioticoterapia pelos alunos.



Fonte: os autores.

Os alunos que tiveram acesso ao manual de antibioticoterapia foram indagados acerca da avaliação final do material, 94,11% (N=16) consideram muito bom e 5,88% (N= 1) consideraram bom.

Quadro 1 – Resposta dos alunos quando questionados quais as dificuldades encontradas no ensino da antibioticoterapia.

Quais as dificuldades que você encontrou no ensino da antibioticoterapia?
<i>“Muita informação”</i>
<i>“Muito conteúdo e um conteúdo muito denso”</i>
<i>“Falta de uma sequência lógica para ensino do assunto”</i>
<i>“Acredito que minha falha está no básico, como em alguns conceitos. Isso acaba que atrapalha em todo o resto do estudo e do aprendizado. Tenho bastante dificuldade em antibioticoterapia”</i>
<i>“Metodologia e estrutura da disciplina, sem bases de microbiologia sólidas e da farmacologia básica”</i>

Fonte: os autores.

Após a aplicação da prova, os alunos foram questionados sobre as dificuldades no aprendizado da antibioticoterapia. A maioria dos alunos relatou ser um assunto extenso e complexo, necessitando de conteúdos básicos que não foram consolidados anteriormente (exemplo: farmacologia e microbiologia). Citaram também a falta de um material didático para estudar o assunto, precisando buscar em fontes diversas, prejudicando a objetividade do aprendizado.

Quadro 2 – Resposta dos alunos quando questionados sobre sugestões para melhoria do ensino da antibioticoterapia.

Qual sua sugestão para melhoria do ensino da antibioticoterapia?
<i>“Ensino mais direcionado e dinâmico”</i>
<i>“Elaboração de materiais didáticos e direcionados que ajudem no acompanhamento das aulas e estudo”</i>
<i>“Outras ferramentas de estudos que possam auxiliar no aprendizado”</i>
<i>“Melhorar as aulas e metodologia”</i>
<i>“Uso de material didático e melhor sistematização do assunto”</i>

Fonte: os autores.

Ao solicitar sugestões de melhoria do ensino dessa temática, os alunos propuseram a sistematização do conteúdo, a melhoria na didática dos professores e a elaboração de materiais com linguagem mais acessível. Além disso, solicitaram a maior correlação do

ensino dos antimicrobianos com a prática médica, adicionando casos clínicos reais as aulas expositivas.

6 DISCUSSÃO

A antibioticoterapia é um dos assuntos de maior importância no contexto médico. Esse tema é relevante, pois é cada vez mais evidente a necessidade do uso racional dos antimicrobianos para a prevenção da resistência bacteriana. Em 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que cerca de 700 mil pessoas morrem por ano por conta da resistência bacteriana, podendo esse número alcançar a marca de 10 milhões até 2050.

O levantamento realizado por Talkington et al. (2016) constatou que cerca de 47 milhões de prescrições ambulatoriais de antibióticos são desnecessárias. Portanto, a indicação inadequada associada ao uso excessivo de antimicrobianos tem sido os principais fatores para o aumento da prevalência de bactérias multirresistentes que afetam populações vulneráveis e contribuem para o aumento da morbimortalidade. Esses fatos são particularmente relevantes no ambiente hospitalar, pois tem sido relatado que até 50% dos antimicrobianos prescritos são inadequados ou incorretos. Portanto, compreender as características que influenciam a prescrição em diferentes ambientes e contexto melhorará o atendimento ao paciente a nível ambulatorial e hospitalar (BASSETTI; CARNELUTTI; PEGHIN, 2017; FLEMING-DUTRA et al., 2016; HERSH; JACKSON; HICKS, 2013).

Sabe-se que na área da saúde, ainda permanecem lacunas entre a prática clínica e as recomendações baseadas em evidências e diretrizes. A prescrição de antimicrobianos não é exceção a isso, com muitos estudos documentando o uso excessivo e/ou indevido dessas drogas na atenção primária, secundária e terciária (HULSCHER; GROL; VAN DER MEER, 2010).

Dessa forma, tendo em vista que o primeiro contato com a antibioticoterapia ocorre no âmbito universitário, fez-se necessária uma abordagem ampla, completa e objetiva sobre o tema, de forma que os discentes compreendam o assunto com clareza e dominem a aplicação na prática clínica. Para tal, é essencial que as instituições forneçam ferramentas didáticas para que o estudante de medicina possa consolidar melhor essa temática.

Nesse sentido, o conceito de e-saúde, que pode ser amplamente definido como a aplicação das TICs aos cuidados de saúde, tornou-se, portanto, de uso comum. Os últimos anos testemunharam grande interesse público no setor de e-saúde, bem como níveis sem precedentes de investimento em termos de esforço na pesquisa e no financiamento dessas tecnologias. Para evidenciar a efetividade das TIC's no ensino médico, estudos foram desenvolvidos com o objetivo de comprovar que esses recursos facilitariam o aprendizado (FONSECA et al., 2021).

Os achados do presente estudo evidenciaram que o manual se mostrou uma importante ferramenta no ensino da antibioticoterapia, facilitando a compreensão dos alunos. Além disso, conforme as respostas obtidas nos formulários, os estudantes relataram uma grande dificuldade na aquisição de conhecimento através do ensino tradicional deste assunto. O resultado desta pesquisa corrobora com o estudo realizado por Távora et al. (2020), cujo objetivo foi verificar se as TIC's auxiliariam no ensino e aprendizado sobre antibioticoterapia. Pode-se observar que a maioria dos participantes, após a aplicação da metodologia, relatou uma maior facilidade no aprendizado sobre o assunto.

Entre as principais dificuldades relatadas pelos alunos na metodologia tradicional de ensino, ressalta-se: falta de conceitos básicos de microbiologia; relação entre sítios de infecção e o agente etiológico mais provável; mecanismo de ação dos antibióticos de acordo com suas classes; mecanismo de resistências das bactérias; falta de sequência lógica para o ensino do tema; incompreensão da aplicabilidade clínica de cada droga; e manejo do escalonamento de espectro antimicrobiano.

Além disso, os alunos que tiveram acesso ao manual antes da realização da prova relataram que o material foi de grande importância para facilitar o aprendizado sobre antibioticoterapia. Afirmaram ainda que usariam o material para estudos posteriores. É importante destacar que, um livro eletrônico, ou mais conhecido como e-Book, é uma das soluções que demonstram efetividade significativa no que se refere ao ensino e aprendizagem, haja vista que ocorre a substituição dos materiais convencionais do aluno por livros digitais.

Assim como no ensino de antibioticoterapia, Silva (2020), por meio de um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia no aprendizado no módulo de dermatologia no curso de medicina, observou o melhor desempenho dos estudantes da turma de educação à distância que utilizaram os livros digitais quando comparados com os estudantes da educação tradicional.

Muitos benefícios associados aos livros digitais os distinguem de suas contrapartes impressas. Algumas das principais vantagens são: mobilidade, acessibilidade, conveniência, interatividade, recursos multimídia, personalização de exibição, hiperlinks para fontes de referência, conversão de idiomas, fácil pesquisa e navegação e acesso gratuito a muitos e-books de domínio público. (ANTÓN; CAMARERO; RODRÍGUEZ, 2017).

Em estudo realizado por Oliveira et al. (2020), os autores afirmam e ressaltam que a adoção de metodologias ativas que utilizam ferramentas online, no ambiente universitário, em especial, para os alunos dos cursos da área da saúde, proporcionam melhorias no

aprendizado, contudo, deve-se utilizá-las de forma estratégica, respeitando as diversidades existentes em sala de aula.

Erros na prescrição de medicamentos podem potencialmente resultar em danos ao paciente, eventos adversos, prolongamento da internação hospitalar e aumento de custos. Nesse contexto, torna-se fundamental que as Instituições de Ensino adotem estratégias metodológicas que visem melhorar a qualidade do ensino, tal como foi observada neste estudo com o desenvolvimento e validação do manual de antibioticoterapia. (HINES; KYNOCH; KHALIL, 2018; ALANAZI; AL-JERAISY; SALAM, 2015).

O processo de adequação do material educativo após os comentários e sugestões dos alunos é de extrema relevância para a realização dos ajustes necessários para tornar o manual um documento de uso corriqueiro. É evidente nos comentários dos discentes que o material produzido possui didática, notando-se clareza das palavras e leitura acessível. O atendimento às expectativas dos participantes, os quais podem ter conhecimentos e interesses diferentes em relação a quem elabora o material educativo, é considerado fundamental no processo da construção do novo recurso educacional (ECHER, 2005).

7 CONCLUSÃO

Tendo em vista a alta taxa de erros nas prescrições médicas de antimicrobianos, como também, a necessidade de adoção de estratégias inovadoras de ensino e aprendizagem, o que ficou evidente com a pandemia da COVID-19, gerou a necessidade da adoção de ferramentas de tecnologia de comunicação e informação no ensino na saúde.

A antibioticoterapia é um tema da medicina essencial para formar profissionais médicos aptos a prescreverem esses fármacos em situações necessárias. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi desenvolver um manual digital para auxiliar o ensino da antibioticoterapia no curso de medicina.

A proposta para elaboração do manual foi buscar a construção de um material didático sobre antibioticoterapia através de uma linguagem acessível com a sistematização do conhecimento e, dessa forma, facilitar o processo de ensino e aprendizado.

Conforme observado neste estudo, os alunos que tiveram acesso ao material apresentaram melhor desempenho durante a prova aplicada, quando comparado aos alunos que não utilizaram a ferramenta. Essa evidencia demonstra a efetividade das TIC's no ambiente universitário, em especial, nos cursos da área da saúde.

Desse modo, percebe-se a importância da construção e elaboração de recursos que ajudem o aprendizado da antibioticoterapia, visto que, atualmente, são escassas as fontes de ensino objetivas e claras voltadas para os acadêmicos de medicina. Estudos apontam que a adoção de metodologias ativas, proporciona uma maior adesão, atenção e interesse do aluno para determinada disciplina. Sendo assim, este trabalho demonstrou a necessidade em buscar métodos mais didáticos para o ensino de antimicrobianos.

O material distribuído obteve boa avaliação pelos alunos que tiveram acesso, representando um importante suporte de ensino, pois, através dele, é possível realizar consultas rápidas ao longo da jornada acadêmica, resgatando conceitos e consolidando informações. Além disso, possibilita ao aluno, através da abordagem sindrômica, perceber a aplicabilidade clínica e a importância desse conhecimento, confirmada pela necessidade do conhecimento concreto da Geração Y.

Não somente, a utilização do manual desenvolvido neste trabalho apresenta impacto significativamente positivo. Haja vista que é um material o qual estará disponível aos alunos, podendo ser acessado a qualquer momento. Ferramenta prática e acessível, essencial para a nova forma de ensino e aprendizado pós-pandemia da COVID-19.

Ao final do estudo foi possível alcançar os objetivos propostos, realizando a construção do manual sobre antibioticoterapia que servirá de fonte de conhecimento para os alunos da graduação. A realização desse estudo resulta da inquietação acerca da melhoria do ensino, o que buscaremos incessantemente, atualizando o material com frequência conforme necessidade observada. Dentre as dificuldades observadas a principal foi o desenvolvimento do material de forma objetiva visto que a maioria das referências não são elaboradas de forma didática e concisa para auxiliar o estudo de acadêmicos de medicina.

A elaboração do manual proporcionou experiência singular, em virtude de sugestões e troca de conhecimentos entre profissionais de saúde, pesquisa e assistência, além de proporcionar aprendizado técnico a estudantes que, em breve, estarão inseridos no mercado de trabalho, atuando como médicos.

Portanto, conclui-se que é essencial a introdução das metodologias digitais como alternativas de estudo, principalmente atualmente, nos quais as tecnologias são parte da vida dos indivíduos. Dessa forma, o ensino da saúde não poderia ficar fora desse contexto, necessitando evoluir junto ao mundo pós-moderno globalizado.

ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

Research, Society and Development, v. 12, n. 2, e3512239829, 2023
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.39829>

Desenvolvimento de um *e-book* para auxiliar o ensino da antibioticoterapia no curso de Medicina

Development of an e-book to assist the teaching of antibiotic therapy in the Medicine course

Desarrollo de un e-book para ayudar a la enseñanza de terapia antibiótica en el curso de Medicina

Recebido: 00/01/2023 | Revisado: 00/01/2023 | Aceitado: 00/01/2023 | Publicado: 00/01/2023

Luan Victor Almeida Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2145-009X>

Centro Universitário Unichristus, Brasil

E-mail: luanvictor.al@gmail.com

Iury Magalhães Dutra de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4763-1814>

Centro Universitário Unichristus, Brasil

E-mail: urydutra@gmail.com

Danielle Oliveira Costa de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3147-2946>

Centro Universitário Unichristus, Brasil

E-mail: daniocsouza@yahoo.com.br

David Dias Roque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7633-825X>

Centro Universitário Unichristus, Brasil

E-mail: daviddiasroque7@gmail.com

Alessandra Jespersen de Athayde Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2114-659X>

Centro Universitário Unichristus, Brasil

E-mail: ajathayderocha@gmail.com

Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1098-9380>

Centro Universitário Unichristus, Brasil

E-mail: bandtereza@gmail.com

PRODUTO TÉCNICO PRINCIPAL

TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA

MELISSA SOARES MEDEIROS

BRAULIO MATIAS DE CARVALHO

LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA

Manual de Terapia Antimicrobiana

Unichristus

2023

ORGANIZADORES

TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA

MELISSA SOARES MEDEIROS

BRAULIO MATIAS DE CARVALHO

LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA

AUTORES

TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA

MELISSA SOARES MEDEIROS

BRAULIO MATIAS DE CARVALHO

LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA

ALUNOS AUTORES DE CAPÍTULOS

Alessandra Jespersen de Athayde Rocha

Amanda Almeida Lima

Ana Beatriz Sousa Santos

Danielle Oliveira Costa de Souza

David Dias Roque

Iury Magalhães Dutra de Melo

Jesamar Correia Matos Filho

Maria Clara de Freitas Albano

Este documento, exceto onde indicado, é baseado nos dados de terapia antimicrobiana, pontos de corte e recomendações do Sanford Guide, BrCast e Manual de Terapia antimicrobiana do HCUSP.

PREFÁCIO DO AUTOR

As drogas antimicrobiana surgiram no século passado como uma grande dádiva da ciência para a promoção da saúde na raça humana. Estas drogas ofertaram à comunidade médica momentos de intenso entusiasmo profissional intercalados por frustrações decorrentes do surgimento do fenômeno da resistência microbiana. Esse movimento de altos e baixos no cenário da terapia antimicrobiana formatou o caráter evolutivo do uso dessas drogas e a luta constante pela descoberta de novas e eficazes opções terapêuticas com o fim de superar a barreira da resistência microbiana. Esse caráter evolutivo resultou numa grande plêiade de drogas antimicrobianas divididas em classes e subclasses tornando esse tema exaustivo no ensino da medicina. Destarte, este manual foi impulsionado e idealizado pela necessidade de tornar mais acessível, compreensível e “amigável” o ensino das drogas antimicrobianas assim como o seu manejo no âmbito da terapia das doenças infecciosas. Optamos pela apresentação do tema em três seções principais para minimizar a percepção de memorização estrita, “decoreba”, que o tema suscita na concepção do aluno de medicina. Estas seções são: Antimicrobianos, Síndromes clínicas e Patógenos. O leitor encontrará nesse livro a forma recomendada de tratamento antimicrobiano para um processo infeccioso através da busca em qualquer uma dessas seções. Para uma terapia empírica, uma vez que o agente causal ainda não foi identificado, a procura deve ser realizada através da seção “síndrome clínica”, onde no campo das patologias serão contempladas as etiologias mais frequente e seus respectivos regimes primários. O usuário pode, ainda, de posse do resultado da cultura e antibiograma realizados, fazer uma pesquisa de regime terapêutico dirigido para o agente microbiano isolado. Para conhecer e aprofundar no estudo da farmacologia o leitor contará com a primeira seção no início do livro que contempla em suas guias as informações farmacológicas das drogas, como a farmacocinética e farmacodinâmica, além de efeitos adversos, ajustes renais, ajustes hepáticos e interações com outras drogas. Nessa parte do livro também são abordados os mecanismos de ação das drogas antimicrobianas e os fenômenos de resistência específicos. Por fim, esse livro terá, assim como o tema que aborda, um caráter evolutivo e será anualmente atualizado para acompanhar os progressos científicos da área bem como as padronizações, novas drogas e mecanismos de resistência publicadas por órgãos oficiais sobre o assunto. Espero que tenham todos bom proveito e bom estudo.

Tereza Bandeira

SUMÁRIO

SUMÁRIO	45
LISTA DE SIGLAS	48
SECÇÃO I - ANTIMICROBIANOS	49
AMOXICILINA	49
AMOXICILINA-CLAVULANATO	51
PIPERACILINA	54
PIPERACILINA-TAZOBACTAM	55
AMPICILINA	59
AMPICILINA-SULBACTAM	61
PENICILINA G	63
PENICILINA V	65
OXACILINA	67
CEFALOSPORINAS, VISÃO GERAL.	69
CEFAZOLINA	71
CEFOXITINA	73
CEFUROXIMA	75
CEFOTAXIMA	77
CEFTAZIDIMA	80
CEFTRIAXONA	82
CEFEPIMA	85
CARBAPENÊMICOS, VISÃO GERAL	88
IMIPENEM- CILASTATINA	90
IMIPENEM-CILASTATINA-RELEBACTAM	93
MEROPENEM	96
ERTAPENEM	99
DORIPENEM	102
MEROPENEM-VABORBACTAM	104
AZTREONAM	106
AMICACINA	108
GENTAMICINA	112
CIPROFLOXACINA	115
LEVOFLOXACINA	119

MOXIFLOXACINA	122	
VANCOMICINA	124	
TEICOPLANINA	130	
DAPTOMICINA	132	
FOSFOMICINA IV	137	
TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (TMP-SMX)	140	
AZITROMICINA	144	
CLARITROMICINA	146	
CLINDAMICINA	150	
TIGECICLINA	153	
SECÇÃO II - SÍNDROMES CLÍNICAS	157	
CARDIOVASCULAR	157	
ENDOCARDITE		157
PERICARDITE BACTERIANA		161
SÍNDROMES FEBRÍL	164	
FEBRE REUMÁTICA AGUDA, TERAPIA EMPÍRICA.....		164
TROMBOFLEBITE SUPURATIVA DO SEIO CAVERNOSO (SÉPTICA).....		166
INFECÇÃO DE ACESSO VENOSO, INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS AO CATETER		166
BARTONELLA, DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO (DAG), LINFADENITE REGIONAL		169
ENDOCARDITE, BARTONELLA SP.		171
SISTEMA NERVOSO CENTRAL	173	
ABCESSO CEREBRAL BACTERIANO		173
NOCARDIA, ABSCESSO CEREBRAL.....		174
ABSCESSO CEREBRAL, PÓS-TRAUMÁTICO OU PÓS-CIRÚRGICO		175
ENCEFALITE, ENCEFALOPATIA		176
DOENÇA DE LYME.....		176
MENINGITE, TERAPIA EMPÍRICA PRÉ-TERMO À <1 MÊS.....		178
TRATAMENTO EMPÍRICO- IDADE DE 1 MÊS A 50 ANOS.....		179
TRATAMENTO EMPÍRICO- IDADE >50 ANOS		181
MENINGITE BACTERIANA, BACTERIOSCOPIA POSITIVA PELO GRAM.....		182
PÓS-TRAUMÁTICA OU PÓS-NEUROCIRÚRGICA.....		184
ANTIBIOTICOPROFILAXIA DAS MENINGITES		185
INFECÇÃO DO SNC RELACIONADO A SHUNT OU CATETER		186
MENINGITES - TERAPIA ESPECÍFICA		188
HAEMOPHILUS INFLUENZAE		189
LISTERIA MONOCYTOGENES		191
MENINGITE - MANIFESTAÇÃO DA DOENÇA DE LYME.....		191
MENINGITE POR NEISSERIA MENINGITIDIS		192
MENINGITE POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE		194
TRATO RESPIRATÓRIO	195	
PAC - PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE, ADULTO, PACIENTE INTERNADO.....		196
PAC - PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE, ADULTO, PACIENTE AMBULATORIAL		198
PAH - PNEUMONIA ADQUIRIDA EM HOSPITAL , VISÃO GERAL		199
PNEUMONIA GRAM-NEGATIVO, UTI		201
PNEUMONIA, HAEMOPHILUS INFLUENZAE.....		202

PNEUMONIA, STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	203
TRATO URINARIO 204	
ITU, AGUDA, NÃO COMPLICADA, ADULTO, FEMININO	204
ITU, ADULTO, MASCULINO.....	206
ITU, AGUDA, CRIANÇA, IDADE ≥ 2 MESES	207
ITU, AGUDA, CRIANÇA, IDADE < 2 MESES	208
SECÇÃO III - MICRORGANISMOS 209	
OBSERVAÇÕES BRCAST 14	
ACINETOBACTER SP. (COMPLEXO BAUMANNII, PITTII, NOSOCOMIALIS)	14
ESCHERICHIA COLI	19
KLEBSIELLA SP. (OXYTOCA, PNEUMONIAE, VARIICOLA).....	23
COMPLEXO ENTEROBACTER CLOACAE	26
ENTEROCOCCUS FAECALIS	29
NEISSERIA MENINGITIDIS	31
NEISSERIA GONORRHOEAE	32
PROTEUS SP. (MIRABILIS, PENNERI, VULGARIS)	34
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	36
SERRATIA MARCESCENS.....	40
STAPHYLOCOCCUS AUREUS, MSSA	43
STAPHYLOCOCCUS SP., COAGULASE-NEGATIVO.....	44
STAPHYLOCOCCUS AUREUS, MRSA.....	45
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE, STREP DO GRUPO B	47
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	49
STREPTOCOCCUS PYOGENES, BETA HEMOLÍTICO, GRUPO A, B, C, F, G STREP.....	51
STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA.....	53
REFERÊNCIAS: 55	

LISTA DE SIGLAS

CrCl	nível de depuração de creatinina (mL/min)
CAPD	diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua
CRRT	terapia renal substitutiva contínua
AD	após hemodiálise
CAP	<i>community-acquired pneumonia</i> (pneumonia adquirida na comunidade)
vo	via oral
LP	liberação prolongada
HD	hemodiálise
OMA	otite média aguda
SLED	<i>Sustained low-efficiency dialysis</i> (Diálise sustentada de baixa eficiência)
SBP	<i>Spontaneous Bacterial Peritonitis</i> (peritonite bacteriana espontânea).
ESRD	<i>End-Stage Renal Disease</i> (doença renal em estágio final)
AD	após diálise
LLC	leucemia linfóide crônica
PPE	postexposure prophylaxis (profilaxia pós exposição)

SECCÃO I - ANTIMICROBIANOS

Amoxicilina

Uso e Dosagem

- Amoxicilina é a Ampicilina adicionada com um grupo hidroxila. O grupo -OH aumenta consideravelmente a absorção oral da droga além da redução associada na frequência de dosagem: 3 vezes ao dia para Amoxicilina vs. 4 vezes ao dia para Ampicilina.
- A formulação de liberação prolongada (LP) resulta em uma dosagem diária para faringite estreptocócica.
- A preparação de Amoxicilina IV está disponível no Reino Unido e na Europa (mas não nos EUA nem no Brasil).
- A dose mais alta é recomendada para otite média e pneumonia adquirida na comunidade em crianças.

Dose Adulto

Dose adulto usual	500-1000 mg vo três vezes ao dia
Dose de liberação prolongada (LP)	875 mg vo uma vez ao dia (1 comprimido)
PEP de antraz na gravidez (se sensibilidade <i>in vitro</i>)	1000 mg vo a cada 8h por 60 dias
<i>H. pylori</i>	Usar como parte da terapia combinada
Doença de Lyme precoce	500 mg vo três vezes ao dia por 14 -21 dias
CAP, ambulatorial	1000 mg vo três vezes ao dia x 5 dias no mínimo
Rinosinusite	500 mg vo a cada 8 horas ou 875 mg via oral a cada 12 horas por 5 -7 dias
Erisipela (leve) ou Erisipeloide (cutâneo local)	500 mg vo três vezes por dia por 5-10 dias
Cistite não complicada por <i>Enterococcus</i> sp	500 mg vo a cada 8h ou 875 mg vo a cada 12h por 5 dias
Bacteriúria assintomática por <i>Streptococcus</i> sp do grupo B na gravidez	500 mg vo a cada 8 horas ou 875 mg via oral a cada 12 horas por 4 -7 dias

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	25-50 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)
Idade > 28 dias: Pneumonia	80-100 mg/kg/dia (dividido a cada 8 -12h)
Idade > 28 dias: OMA	80-100 mg/kg/dia (dividido a cada 12h)

Ajuste Renal

Notas:

- A apresentação LP não é recomendada em pacientes com CrCl <30 mL/min ou em HD. Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com CrCl ≥30 mL/min.
- Pacientes com CrCl <30 mL/min não devem receber uma dose de 875 mg.

Referência para ajustes de dosagem de 1000 mg a cada 8 horas: [World J Nephrol 2015;4:330](#)

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	1,2 / 5-20	1.2 / 5-20
--------------------------------	------------	------------

Dose de Referência Função Renal Normal	500 mg a cada 8h ou 875 mg a cada 12h	1000 mg a cada 8h
CrCl >30	Sem ajuste de dosagem	Sem ajuste de dosagem
CrCl 10-30	250–500 mg a cada 12h	1000 mg a cada 12h
CrCl <10	250–500 mg a cada 24h	1000 mg a cada 24h
hemodiálise	250–500 mg a cada 24h (+ dose extra AD)	1000 mg a cada 24h (+ extra 500-1000 mg AD)
CAPD	250-500 mg a cada 12h	sem dados
CRRT	250–500 mg a cada 8-12h	sem dados

Efeitos adversos

- Todos os antibióticos betalactâmicos numa certa frequência causam erupção cutânea.
 - 65-100% em pacientes com vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa).
 - 90% dos pacientes com LLC
 - 15-20% dos pacientes que tomam alopurinol.
 - Não rotule o paciente como alérgico à penicilina, pois não é uma alergia verdadeira.
 - Em pacientes com alergia verdadeira, o risco de alergenidade cruzada com cefalosporinas orais aumenta se a cefalosporina oral tiver uma cadeia lateral R1 idêntica: Cefadroxil.
 - Amoxicilina de liberação prolongada: reações alérgicas, diarreia associada a *C. difficile*, teste falso positivo para glicose na urina com fita.
 - Febre, Coombs positivo, neutropenia, eosinofilia (2%), trombocitopenia (raro), aumento de PT/PTT, náusea/vômito (2%), diarreia (5%), colite por *C. difficile* (raro).
 - Pode cristalizar na urina e resultar em hematúria macroscópica e insuficiência renal devido à obstrução tubular ([Lancet 385:2296, 2015; CID 2017;65: 2154](#)).
- Índice PK/PD: tempo acima do MIC
- Categoria para Gravidez: B

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

Actinomyces sp.

B. burgdoferi

E. faecalis (VS)

N. meningitidis

P. multocida

Peptoestreptococos

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

Arcanobacter. sp.

C. diphtheriae

C. trachomatis

Clostridium sp.

Kingella sp.

L. monocytogenes

Leptospira sp.

P. acnes

P. mirabilis

S. agalactiae gp (B)

Streptococcus anginosus

Streptococcus sp. gp C,F,G

S. pneumoniae

S. pyogenes gp A

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Alopurinol	↑ frequência de erupção cutânea	Monitor
Probenecida	↑ amoxicilina	Monitore, ajuste a dosagem

Amoxicilina-clavulanato

Uso e Dosagem

- Amoxicilina-clavulanato é uma aminopenicilina mais um inibidor de beta-lactamase. Clavulanato estende o espectro para bactérias produtoras de beta-lactamase selecionadas.
- Formulações: comprimido de liberação imediata, comprimido de liberação prolongada (ER), comprimido mastigável, suspensão oral (ver Farmacologia).
- Formulação IV quando disponível (mas não nos EUA)
- As doses são baseadas no componente Amoxicilina e são expressas abaixo em mg como componente Amoxicilina/Clavulanato, por exemplo, 500 mg/125 mg.
- Índice PK/PD: tempo acima do MIC
- Categoria para Gravidez: B

Dose Adulto

Dose habitual	Amox-Clav (500 mg/125 mg) 1 comprimido a cada 8h Amox -Clav (875 mg/125 mg) 1 comprimido a cada 12h Amox-Clav LP (1000 mg/62,5 mg) 2 comprimidos a cada 12h Amox-Clav (1000 mg/200 mg) IV a cada 8h (onde disponível)
---------------	--

Dose pediátrica

Idade > 28 dias

Dosagem de formulação oral com base no componente Amoxicilina

7:1 formulação	45 mg/kg/dia (dividido a cada 12h)
----------------	------------------------------------

14:1 formulação (for OAM) (peso <40 kg)	90 mg/kg/ dia (dividido a cada 12h)
IV 5:1 formulação (wpeso <40 kg)	Age ≥3 m: 25 mg/5 mg/kg a cada 8h Age <3 m ou <4 kg: 25 mg/5 mg/kg a cada 12h

Ajuste Renal

O clavulanato é eliminado pelo fígado, não pelo rim.

Nota: Se CrCl ≤30/mL, não use formulações de 875 mg/125 mg ou 1000 mg/62,5 mg.

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	Amox : 1,4/5-20 Clav : 1/4
Dose de Referência Função Renal Normal	Oral (adulto): 500 mg/125 mg a cada 8 horas ou 875 mg/125 mg a cada 12 horas IV (adulto): 1000 mg/200 mg a cada 8 horas IV (criança, <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 8-12h
CrCl >30	Sem ajuste de dosagem (qualquer formulação)
CrCl 10-30	Oral (adulto): 250–500 mg (componente Amox) a cada 12h IV (adulto): dose inicial de 1.000 mg/200 mg, depois 500 mg/100 mg a cada 12h IV (criança, peso <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 12h
CrCl <10	Oral (adulto): 250–500 mg (componente Amox) a cada 24 horas IV (adulto): dose inicial de 1.000 mg/200 mg, depois 500 mg/100 mg a cada 24 horas IV (criança, peso <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 24 horas
hemodiálise	Oral (adulto): 250–500 mg (componente Amox) a cada 24h (+ dose extra AD em dias de diálise) IV (adulto): 1000 mg/200 mg dose inicial, depois 500 mg/100 mg a cada 24h (+ dose extra AD em diálise dias) IV (criança, peso <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 24 horas (+ 12,5 mg/2,5 mg por kg AD nos dias de diálise)
CAPD	sem dados
CRRT	sem dados

Efeitos Adversos

- Pessoas com mononucleose infecciosa, ou seja, vírus Epstein-Barr (EBV), provavelmente desenvolverão erupção cutânea. Não é uma alergia permanente.
- Em pacientes com alergia verdadeira à Amoxicilina, risco aumentado de alergenidade cruzada com cefalosporinas orais que possuem uma cadeia lateral R1 idêntica: ou seja, Cefadroxil e Cefprozil.
- Hepatotoxicidade ligada ao ácido clavulânico. Amoxicilina-clavulanato é a causa mais comum, 13-23%, de lesão hepática colestática induzida por drogas. Geralmente leve; insuficiência hepática rara ([Gastroenterology 2015;148:1340 and NEJM 2019: 381:264](#)).
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (2-4,4%), febre, erupção cutânea (3%), anafilaxia (raro), neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia (raro), náusea/vômito (3%), diarreia (9%), *C. difficile* colite, aumento dos testes da função hepática, dor de cabeça, convulsões (raro).
- Com regime bid, menos clavulanato e menos diarreia.

- Em pacientes com reação alérgica imediata à amoxicilina-clavulanato, 1/3 são devidos ao (clavulanato ([J Allergy Clin Immunol 125:502, 2010](#))). Diarréia por clavulanato.
- Teste de sangue positivo para 1,3 beta D-glucana em pacientes que receberam amoxicilina-clavulanato IV ([N Engl J Med 354:2834, 2006](#))

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *Capnocytophaga sp.*
- *H. influenzae*
- *M. catarrhalis*
- *P. multocida*
- *S. saprophyticus*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *B. burgdoferi*
- *C. diphtheriae*
- *C. jejuni*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *Salmonella sp.*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Alopurinol	↑ frequência de irritação na pele	Monitor
Probenecida	↑ amoxicilina	Monitorar, ajustar dosagem

Piperacilina

Uso e Dosagem

- A piperacilina é uma das penicilinas com amplo espectro de atividade (em comparação com a amoxicilina) contra bacilos Gram-negativos aeróbicos. o espectro de atividade inclui *P. aeruginosa*.
- A piperacilina sozinha pode ser encontrada em alguns mercados; no mercado dos Estados Unidos, geralmente é combinado com Tazobactam, ver Piperacilina-tazobactam
- Pode ser administrado IV ou IM
- Índice PK/PD: tempo acima do MIC
- Categoria para Gravidez: B

Dose Adulto

Dose habitual	3–4 g IV a cada 4–6h (máximo 24 g/dia)
Urinário Trato Infecção	2 g IV a cada 6h
<i>P. aeruginosa</i>	4 g IV a cada 4h

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	100 mg/kg IV a cada 6h
cístico fibrose	350-450 mg/kg/dia dividido a cada 4-6h

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD)/h	1/3-5
Dose de Referência Função Renal Normal	3-4 g a cada 4-6h
CrCl > 50-90	3-4 g a cada 4-6h
CrCl 10-50	3-4 g a cada 6-8h
CrCl < 10	3-4 g a cada 8h
hemodiálise	2 g a cada 8h + 1 g AD adicional
CAPD	3-4 g a cada 8h
CRRT	3-4 g a cada 6-8h

Efeitos Adversos

- Pode contribuir para administração excessiva de sódio: 1,85 mEq Na⁺/g de Piperacilina.
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (3,2%), flebite local (4%), febre, erupção cutânea (1%), doença do soro, Coombs positivo, neutropenia (6%), eosinofilia, trombocitopenia, aumento de PT/PTT, náuseas/vômitos, diarreia (2%), colite por *C. difficile*, aumento dos testes da função hepática, aumento da BUN/Creatinina, dor de cabeça (rara), confusão (rara).
- Reações alérgicas podem ocorrer com qualquer um dos antibióticos beta-lactâmicos.

Espectro Antimicrobiano

Considerar o espectro da Piperacilina/tazobactam

Principais Interações medicamentosas

Piperacilina (A)	Agente B	Efeito	
	Cefoxitina	Antagonismo vs <i>Pseudomonas</i>	++

Piperacilina-tazobactam

Uso e Dosagem

- Piperacilina-tazobactam é uma combinação do antibiótico antipseudomonal de espectro expandido Piperacilina com o inibidor de beta-lactamase Tazobactam.
- A adição de Tazobactam protege a Piperacilina da degradação pelas beta-lactamases de MSSA, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *B. fragilis*.
- A adição de Tazobactam não aumenta a atividade da Piperacilina contra *P. aeruginosa*.
- Formas farmacêuticas disponíveis para uso IV:
 - Piperacilina 2 g + Tazobactam 0,25 g
 - Piperacilina 3 g + Tazobactam 0,375 g
 - Piperacilina 4 g + Tazobactam 0,5 g
- A maioria dos dados disponíveis sugere que, independentemente dos resultados de suscetibilidade *in vitro*, é melhor evitar o uso de Piperacilina-Tazobactam para infecções suspeitas ou comprovadas devido a bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL: [Antimicrob Agents Chemother 57:3402, 2013](#).

Dose Adulto

Dosagem Padrão - regimes

- Peritonite, abscesso intra-abdominal

- 3,375 g IV a cada 6h ou 4,5 g IV a cada 8h (infecção grave)
- Pneumonia por *P. aeruginosa*
 - 3,375 g IV a cada 4 horas ou 4,5 g IV a cada 6 horas
 - Combinar com um aminoglicosídeo antipseudomonal ou fluoroquinolona

Regime de Infusão Prolongado

- Dados PK/PD in vitro em animais e estudos clínicos demonstram maior eficácia de infusões prolongadas. Em um estudo in vitro , a eficácia aumentada foi perdida com inóculo alto (10^7): [Antimicrob Agents Chemother 57:5811, 2013](#).
- O regime de infusão prolongada sugerido é uma dose inicial de 4,5 g IV em 30 minutos, seguida quatro horas depois por 3,375 g IV (infundido em 4 horas) a cada 8 horas.
- Ajuste de dose para insuficiência renal: consulte a tabela de Ajuste Renal abaixo.
- Referências de infusão prolongada: [Nature Rev Microbiol 2:289, 2004](#); [Antimicrob Agents Chemother 48:4718, 2004](#); [Clin Infect Dis 44:357, 2007](#); [Antimicrob Agents Chemother 54:460, 2010](#).

Dose pediátrica

Idade > 28 dias: 300 mg/kg/dia (dividido a cada 6 horas)

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	Piperacilina : 1/3-5 Tazobactam: 1/2,8	Piperacilina : 1/3-5 Tazobactam: 1/2,8	Piperacilina : 1/3-5 Tazobactam: 1/2,8
Situação clínica	Dosagem padrão	anti - <i>Pseudomonas</i> , dosagem padrão	Prolongado infusão
Dose de Referência Função Renal Normal	3,375 g IV q6h (mais de 30 min)	4,5 g IV a cada 6h (mais de 30 min)	4,5 g IV durante 30 min, depois 3,375 g (durante 4 h) a cada 8h
CrCl >40	3,375 gramas a cada 6h	4,5 g q6h	sem mudança
CrCl 20-40	2,25 gramas a cada 6h	3,375 gramas a cada 6h	sem mudança
CrCl <20	2,25 gramas a cada 8h	2,25 gramas a cada 6h	3,375 g (mais de 4 horas) a cada 12h
hemodiálise	2,25 g a cada 12h (+ extra 0,75 g AD)	2,25 g a cada 8h (+ extra 0,75 g AD)	3,375 g (mais de 4 horas) a cada 12h
CAPD	2,25 g a cada 12h	2,25 gramas a cada 8h	sem dados
CRRT	2,25 gramas a cada 6h	MIC ≤ 16 : 3,375 gm (mais de 30 min) a cada 6h (Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:452)	4,5 gm (mais de 4 h) a cada 8h: pip conc >64 μ g/mL para 50% do intervalo de dosagem alcançado em 18/20 pacientes com CVVHDF (Pharmacother 2015;35:600)

Outro ajuste

- Obesidade :
 - 6,75 g IV durante 4 horas e dosado a cada 8 horas ; ainda não há dados sobre a dosagem de obesos mórbidos com função renal prejudicada.
 - Os dados precisam de confirmação. Baseado em 14 pacientes obesos com peso real >130 kg e IMC >40 kg/m² . Ref: [Int J Antimicrob Ag 41:52, 2013](#). Dose alta necessária para garantir concentrações adequadas de piperacilina e tazobactam para patógenos com MIC ≤16 µg/mL, mas o aumento do risco de sangramento é uma preocupação, principalmente na disfunção renal
- ECMO
 - sem dosagem ajustamento recomendado .
 - Esta recomendação é baseada em dados de um estudo prospectivo de 21 pacientes adultos em estado crítico com ECMO pareados com controles. Não foi observado nenhum efeito significativo novolume de distribuição ou exposição da piperacilina. Observe que a farmacocinética do tazobactam não foi avaliada. ([J Antimicrob Chemother 2021 Feb 11 \[Epub ahead of print\]](#))

Efeitos Adversos

- A disfunção plaquetária pode ocorrer em pacientes com insuficiência renal, devido à agregação plaquetária prejudicada ([J Infect Dis 155:1242, 1987](#)).
- Trombocitopenia imune induzida por drogas ([J Thrombosis Haemostasis 11:169, 2012](#)). Também pode ocorrer com Vancomicina e pacientes frequentemente expostos à combinação. Difícil dizer qual droga é responsável ([J Clin Anesthesia 27: 602, 2015](#))
- Reações alérgicas podem ocorrer com qualquer um dos antibióticos beta-lactâmicos.
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (3,2%), flebite local (1%), febre (2%), erupção cutânea (4%), doença do soro, Coombs positivo, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, aumento de PT/PTT, náuseas/vômitos (7%), diarreia (11%), colite por *C. difficile* , aumento dos testes da função hepática, aumento da BUN/Creatinina, dor de cabeça (8%), confusão (rara), convulsões (rara).
- Possível aumento da incidência de lesão renal aguda. A combinação de vancomicina com piperacilina-tazobactam aumenta o risco de nefrotoxicidade da vancomicina?
- Muitos estudos observacionais retrospectivos relataram um risco aumentado de lesão renal aguda em associação com a combinação de piperacilina-tazobactam e vancomicina em comparação com qualquer uma das drogas isoladamente ([Clin Infect Dis 2017;65:2137](#))
 - Nenhum risco aumentado relatado de LRA se a vancomicina for combinada com cefepima ou meropenem ([Antimicrob Agents Chemother 2018;62: e00264-18](#))
 - A nefrotoxicidade atribuível devido à vancomicina devido em parte a múltiplos fatores de confusão ([J Antimicrob Chemother 75:1031, 2020](#))
- Em praticamente todos os estudos pertinentes, os desfechos de lesão renal aguda utilizaram alterações na creatinina sérica como um marcador substituto para alterações na taxa de filtração glomerular.
- Em um modelo de rato de nefrotoxicidade por vancomicina, houve ausência de aumento da toxicidade com piperacilina/tazobactam concomitante. Em vez de alterações na creatinina sérica, um marcador específico de toxicidade tubular foi utilizado
- Os autores especulam que o aumento da creatinina sérica com piperacilina/tazobactam é consequência da competição da piperacilina com a creatinina pela secreção tubular. Em suma, um marcador funcional e não tóxico. Consulte [Clin Infect Dis 71:426, 2020](#).
 - Referência : [J Antimicrob Chemother 75:1228, 2020](#).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *E. coli (S)*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. morgani*
- *P. aeruginosa*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *C. diphtheriae*
- *Clostridium sp.*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Classe	Anti-pseudomonal Penicilina
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Categoria p/ Gravidez	B

Principais Interações Medicamentosas

Medicamento	Efeito em concentração	Gestão sugerida
Metotrexato	↑ MTX	Monitorar ou evitar

Ampicilina

Uso e Dosagem

Dose Adulto

Dose Adulto Usual	Oral: 250-500 mg vo a cada 6h IV: 1-2 g IV a cada 4-6h
-------------------	---

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	200 mg/kg/dia (dividido a cada 6 horas) Meningite: 300-400 mg/kg/dia (dividido a cada 6 horas)
-----------------	---

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	1.2 / 7-20
Dose de Referência Função Renal Normal	1-2 g IV a cada 4-6h
CrCl >50	1-2 g IV a cada 4-6h
CrCl 30-50	1-2 g IV a cada 6-8h
CrCl 10-30	1-2 g IV a cada 8-12h
CrCl <10	1-2 g IV a cada 12h
hemodiálise	1-2 g IV a cada 12h (administrar uma das doses do dia de diálise AD)
CAPD	500 mg - 1 g IV a cada 12h
CRRT	1-2 g IV a cada 8-12h

Efeitos adversos

- A manifestação de alergia como erupção cutânea é comum com todos os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo a Ampicilina.
 - Em pacientes com vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa) que receberam Ampicilina, 65-100% desenvolveram erupção cutânea; 90% dos pacientes com LLC e 15-20% dos pacientes que tomam alopurinol. Não rotule o paciente como alérgico à penicilina, pois não é uma alergia verdadeira.
 - Em pacientes com alergia verdadeira à Ampicilina, risco de alergenicidade cruzada com cefalosporinasvoque possuem cadeias laterais R1 idênticas: ou seja, Cefaclor, Cefalexina, Cefradina, Loracarbef.
- Ampicilina: febre, erupção cutânea (5%), anafilaxia (rara), +Coombs, neutropenia, eosinofilia (22%), trombocitopenia (rara), aumento de PT/PTT, náuseas/vômitos (2%), diarreia (10%), C. colite difficile (rara).
- Trombocitopenia imune induzida por drogas

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *B. burgdoferi*
- *E. faecalis (VS)*
- *L. monocytogenes*
- *N. meningitidis*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *C. diphtheriae*
- *C. trachomatis*
- *Clostridium sp.*
- *Kingella sp.*
- *Leptospira sp.*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Farmacologia

Classe	Aminopenicilina
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Categoria p/ Gravidez	B

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Alopurinol	↑ frequência de erupção cutânea	Monitor
Probenecida	↑ ampicilina	Monitore, ajuste a dosagem

Ampicilina-sulbactam

Uso e Dosagem

- A dose diária total de Sulbactam é ≤ 4 g para bacilos gram-negativos aeróbicos.
- O **componente Sulbactam** tem atividade útil contra *Acinetobacter baumannii*, quando administrado em doses mais altas e geralmente como parte da terapia combinada.
- Dosado como a soma dos componentes, portanto 3 g = Ampicilina 2 g + Sulbactam 1 g

Dose Adulto

Dose (infecção grave, bacilos gram-negativos aeróbicos, suscetível <i>in vitro</i>)	3 gramas (2 gramas amp.+ 1 gm sulb) IV durante 30 min. q6h
Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) por <i>Acinetobacter</i>	9 g (6 g amp. + 3 gm sulb) IV durante 4 horas e repetir a cada 8 horas como parte da terapia de combinação Ref para dose alta: Eur J of Pharm Sci 2019;136: 104940. . Não use como monoterapia por medo de resistência.

Dose pediátrica

Idade > 28 dias: 100–300 mg/kg/dia, dividido a cada 6 horas.

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	Ampicilina : 1,4 / 7-20 Sulbactam: 1,7 / 10
Dose de referência/Função Renal Normal	1,5-3 g q6h
CrCl ≥ 30	1,5-3 g q6h
CrCl 15-29	1,5-3 g a cada 12h
CrCl 5-14	1,5-3 g a cada 24h
hemodiálise	1,5-3 g a cada 24h (AD nos dias de diálise)
CAPD	3 g a cada 24h
CRRT	1,5-3 g a cada 8-12h
SLED (Diálise sustentada de baixa eficiência)	3 g a cada 12h (Can J Kidney Health Dis 5:1, 2018)

Efeitos Adversos

- Flebite local (3%), febre, erupção cutânea (2%), anafilaxia, neutropenia, eosinofilia (22%), trombocitopenia (rara), náusea/vômito, diarreia (2%), colite *por C. difficile*, aumento de testes da função hepática (6%), BUN/Creatinina aumentada (rara), dor de cabeça (rara), confusão (rara).
- Ocorre uma erupção cutânea maculopapular (não urticária), não alergia verdadeira à penicilina, em 65 a 100% dos pacientes com monoinfecção, 90% com leucemia linfocítica crônica e 15 a 20% com terapia com alopurinol.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *H. influenzae*
- *P. multocida*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *B. burgdoferi*
- *B. fragilis*
- *C. diphtheriae*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Farmacologia

Classe	Aminopenicilina
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Categoria p/ Gravidez	B

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Alopurinol	↑ frequência de irritação na pele	Monitor
Probenecida	↑ ampicilina	Monitorar, ajustar dosagem

Penicilina G

Uso e Dosagem

- A penicilina G é uma droga primária para infecções devido a *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, o raro *Staphylococcus aureus*, bactérias anaeróbias selecionadas, *Treponema pallidum* e uma variedade de patógenos menos comuns.
- A penicilina G é inativada pela penicilinase, que pode ser produzida por *S. aureus* e uma variedade de outras bactérias
- A penicilina G benzatina é utilizada no tratamento da sífilis e na profilaxia da febre reumática.
- Apenas 10% das pessoas que se dizem alérgica têm realmente reação alérgica se receberem penicilina. Porque? Possíveis razões: história imprecisa, diminuição da imunidade com a idade, resposta aberrante durante a doença viral além de alguns relatos reação à procaína.
- Penicilina alergia
 - Nota sobre o teste cutâneo de penicilina para avaliação de alergia:
 - O teste com determinante principal (benzilpenicilina polilisina) e determinantes secundários tem valor preditivo negativo de 97-99%. Risco de reação sistêmica ao teste cutâneo < 1%. Ver [Ann Allergy, Asthma & Immunol 106:1, 2011](#).
 - Revisão da alergia à penicilina: [JAMA 2019; 321:188](#).
- Alergia cruzada entre Penicilina G (e outras penicilinas) a cefalosporinas e carbapenênicos aproximadamente 10%.
- Altas concentrações no LCR causam convulsões. Para evitar altas concentrações, reduza a dosagem com insuficiência renal.
- 1 unidade Penicilina G = 0,6 µg (aproximadamente)

Dose Adulto

Penicilina G Baixa Dose	600.000–1,2 milhão unidades IM/ dia
Penicilina G Alta Dose	≥ 20 milhões unidades IV diariamente
benzatina Penicilina G	600.000–1,2 milhões de unidades IM q2–4 semanas

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	150.000-300.000 unidades/kg/dia (dividido q4-6h)
-----------------	--

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD)/ h	0,5/6-20
Dose de referência Função Renal Normal	0,5-4 milhões unidades q4h
CrCl > 50-90	0,5-4 milhões unidades q4h
CrCl 10-50	0,5-4 milhões unidades a cada 8h
CrCl < 10	0,5-4 milhões unidades a cada 12h
hemodiálise	0,5-4 milhões de unidades a cada 12h (administrar uma das doses do dia de diálise AD)
CAPD	0,5-4 milhões unidades a cada 12h
CRRT	1-4 milhões unidades q6-8h

Efeitos Adversos

- A reação mais grave é anafilaxia imediata mediada por IgE; incidência de apenas 0,05%, mas 5-10% fatal.
- Outras reações mediadas por IgE: urticária, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo.
- Erupção cutânea morbiliforme após 72 horas não é mediada por IgE e não é grave.
- Reações alérgicas tardias graves: anemia hemolítica Coombs positiva, neutropenia, trombocitopenia (trombocitopenia imune induzida por medicamentos (J Thrombosis & Haemostasis 11:169, 2012), doença do soro, nefrite intersticial, hepatite, eosinofilia e febre medicamentosa.
- Referências de alergia: [Am J Med 121:572, 2008](#) ; [N Engl J Med 354:601, 2006](#) .
- Altas concentrações no LCR causam convulsões. Para evitar altas concentrações, reduza a dose com insuficiência renal.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *C. diphtheriae*
- *Clostridium sp.*
- *E. faecalis (VS)*
- *Leptospira sp.*
- *P. acnes*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*

- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *B. burgdoferi*
- *Kingella sp.*
- *L. monocytogenes*
- *N. meningitidis*

Farmacologia

Classe	Penicilina
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Categoria p/ Gravidez	B

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito em concentração	Gestão sugerida
Probenecida	↑ penicilina	Monitorar, ajustar dosagem

Penicilina V

Uso e Dosagem

- A penicilina V é a forma preferida de penicilina para uso oral. É mais estável ao ácido gástrico.
- Apenas 10% das pessoas que se dizem alérgica têm realmente reação alérgica se receberem penicilina. Porque? Possíveis razões: história imprecisa, diminuição da imunidade com a idade, resposta aberrante durante a doença viral além de alguns relatos reação à procaína.
- Alergia cruzada a cefalosporinas orais e carbapenêmicos - aproximadamente 10%.
- Nota sobre o teste cutâneo de penicilina para avaliação de alergia à penicilina:
 - O teste com determinante principal (benzilpenicilina polilisina) e determinantes secundários tem valor preditivo negativo de 97-99%. Risco de reação sistêmica ao teste cutâneo < 1%. Ver [Ann Allergy, Asthma & Immunol 106:1, 2011](#).
- Referências de alergia: [Am J Med 121:572, 2008](#) ; [N Engl J Med 354:601, 2006](#) .

Dose Adulto

Dose habitual	250-500 mg, três vezes ao dia, antes das refeições e ao deitar
---------------	--

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	25-75 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)
-----------------	--

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	0,5 / 4,1
Dose de Referência Função Renal Normal	250-500 mg q6-8h
CrCl > 50-90	250-500 mg q6-8h
CrCl 10-50	250-500 mg q6-8h
CrCl < 10	250-500 mg q6-8h
hemodiálise	250-500 mg q6h (administrar uma ou mais doses AD)
CAPD	250-500 mg q6h
CRRT	sem dados

Efeitos Adversos

- A reação mais grave é anafilaxia imediata mediada por IgE; incidência de apenas 0,05%, mas 5-10% fatal.
- Outras reações mediadas por IgE: urticária, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo.
- Erupção cutânea morbiliforme após 72 horas não é mediada por IgE e não é grave.
- Reações alérgicas tardias graves: anemia hemolítica Coombs positiva, neutropenia, trombocitopenia, doença do soro, nefrite intersticial, hepatite, eosinofilia, febre medicamentosa.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *C. diphtheriae*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *Clostridium sp.*
- *Kingella sp.*
- *P. acnes*

Farmacologia

Classe	Penicilina Oral
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Gravidez Categoria	B

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito em concentração	Gestão sugerida
Probenecida	↑ penicilina	Monitorar, ajustar dosagem

Oxacilina

Uso e Dosagem

A oxacilina é uma penicilina semi-sintética resistente à penicilinase usada para terapia parenteral de infecções causadas por *estafilococos susceptíveis à meticilina. aureus* (MSSA).

Dose Adulto

Dose habitual	2 g IV q4h
<i>Staphylococcus</i> . (MSSA) Bacteremia	12 g/dia IV (devido a > 90% de ligação às proteínas e uma vez que apenas o fármaco livre não ligado é ativo)

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 6h)
-----------------	--

Ajuste Renal

Nenhum

Ajuste hepático

A redução da dose pode ser necessária em casos de insuficiência hepática e renal grave, consulte a bula para obter detalhes.

Efeitos Adversos

- Flebite local, febre, erupção cutânea (4%), anafilaxia (raro), + Coombs (raro), neutropenia (raro), eosinofilia (22%), trombocitopenia (raro), *C. difficile* colite (raro), aumento de testes da função hepática, dor de cabeça (raro), confusão (raro), nefrite intersticial aguda (menos que metilina).
- Pode ocorrer disfunção hepática com dose ≥ 12 g/dia. Os testes da função hepática geralmente aumentam 2 a 24 dias após o início do tratamento, reversíveis.
- Em crianças, mais erupções cutâneas e toxicidade hepática com Oxacilina em comparação com Nafcilina ([Clin Infect Dis 34:50, 2002](#)).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *S. saprophyticus*
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A

Farmacologia

Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Gravidez Categoria	B

Principais Interações medicamentosas

- Nenhuma

Cefalosporinas, visão geral.

Classificação

O seguinte esquema de classificação é baseado no padrão original de atividade antibacteriana para cada droga.

1ª Geração

- Espectro de atividade: *S. aureus* (MSSA), estreptococos, cobertura limitada de Gram-negativos (por exemplo, algumas cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*), baixa cobertura anaeróbica
- parenteral
 - Cefazolina
- Oral
 - Cefadroxila
 - Cefalexina

2ª Geração

- Espectro de atividade: geralmente menos atividade contra cocos Gram-positivos, atividade melhorada contra *H. influenzae*
- Oral
 - Cefuroxima axetil
 - Cefaclor
 - Loracarbef (onde disponível)
 - cefprozil
- parenteral
 - Cefuroxima
 - Cefamicinas: atividade contra anaeróbios, incluindo *Bacteroides* spp.; pode ser ativo in vitro vs. bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL, mas faltam dados de eficácia clínica
 - Cefoxitina
 - Cefotetan
 - Cefmetazol

3ª Geração

- Atividade expandida contra bacilos gram-negativos; os agentes parenterais melhoraram a penetração no SNC; todos estão sujeitos à inativação por ESBLs e AmpC beta-lactamases produzidas por Gram-negativos
 - Parenteral:
 - Cefotaxima (onde disponível)
 - Ceftriaxona
 - Ceftizoxima: atividade contra anaeróbios
 - Ceftazidima: atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*; não recomendado para tratamento de meningite bacteriana
 - Cefoperazone - sulbactam: atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias anaeróbicas, incluindo *Bacteroides* spp.; não recomendado para tratamento de meningite bacteriana

- Oral:
 - Cefdinir
 - Cefditoreno pivoxil
 - Cefixima
 - Cefpodoxima proxetil
 - Ceftibuteno

Geração Avançada

- Cefalosporinas com espectro antibacteriano aumentado contra organismos selecionados; fraca atividade contra anaeróbios Gram-negativos, *Bacteroides* spp. em particular; apenas parenteral
 - Cefepima: algumas vezes referida como uma cefalosporina de 4ª geração ; atividade contra organismos produtores de *P. aeruginosa* e AmpC; boa penetração no SNC
 - Ceftarolina acetato de fosamil: atividade contra MRSA devido à sua afinidade para ligar PBP2a, a proteína que medeia a resistência à meticilina
 - Ceftobiprole: atividade contra MRSA devido à sua afinidade para ligar PBP2a, a proteína que medeia a resistência à meticilina
 - Ceftolozane - tazobactam: atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* , produtores de ESBL, alguns produtores de AmpC
 - Ceftazidima-avibactam: mesmo espectro de atividade que a Ceftazidima mais atividade contra produtores de ESBL, produtores de AmpC, Gram-negativos produtores de serina carbapenemase
 - Cefiderocol: atividade contra produtores de ESBL, produtores de AmpC, Gram-negativos produtores de carbapenemase, incluindo não fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia*; nenhuma atividade contra organismos Gram-positivos ou organismos anaeróbios

Distribuição e Penetração

- As cefalosporinas atingem concentrações terapêuticas nos fluidos pericárdico, peritoneal, pleural e sinovial e na urina.
- Penetração no LCR: Cefotaxima , Ceftrizoxima e Ceftriaxona são aprovados para tratamento de meningite
- Penetração biliar: cefazolina , ceftriaxona atingem os níveis mais altos na bile

Efeitos Adversos, Alergia

- Alergia , alergenidade cruzada
 - O efeito adverso mais comum é a alergia a medicamentos beta-lactâmicos
 - Alta porcentagem de histórias de "alergia à penicilina". Identificar a falsa alergia à penicilina por meio de história detalhada e teste de alergia à penicilina é um componente vital da administração antimicrobiana. ([Clin Infect Dis 2019; 68:157](#)); [JAMA 2019;321:188](#) ; [N Engl J Med 2019;381:2338](#); [Lancet 2019;393:183](#)
- Aumento do risco de colite mediada por toxina *C. difficile* com o uso de qualquer cefalosporina, especialmente as de 3ª geração.
- Todos os antibióticos beta-lactâmicos têm potencial para aumentar o risco de induzir ou potencializar a atividade convulsiva

Cefazolina

Uso e Dosagem

- A cefazolina é uma cefalosporina parenteral de primeira geração com uma ampla variedade de usos para infecções causadas por cocos gram-positivos suscetíveis como MSSA (mas não MRSA ou enterococos), *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* sp.
- O uso principal é para profilaxia cirúrgica.

Dose Adulto

Dose Usual de Cefazolina	1-2 g IV/IM a cada 8h (máximo 12 g/dia)
Profilaxia cirúrgica	2 g IV dentro de 60 min antes da incisão da pele Considere 3 g se ≥ 120 kg de peso (veja abaixo) Repita a dose 4 horas após a primeira dose se ainda estiver em cirurgia.

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	50-150 mg/kg/dia, dividido a cada 6-8h (máximo de 6 g/dia)
-----------------	--

Ajuste Renal

- Referências: Bennett JE et al (Eds.), *Princípios e Prática de Doenças Infecciosas* (9ª edição); opinião de um 'expert.
- Em pacientes gravemente enfermos com insuficiência renal, considere uma dose completa inicial antes de iniciar o regime posológico reduzido recomendado.

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	2 / 40-70
Dose de Referência Função Renal Normal	1-2 g a cada 8h
CrCl >50	1-2 g a cada 8h
CrCl 10-50	0,5-2 g a cada 8-12h
CrCl <10	0,5-1 g a cada 24h
hemodiálise	0,5-1 g a cada 24h (dose AD nos dias de diálise) Pacientes ambulatoriais: 2 g de AD na segunda/quarta, 3 g de AD na sexta (Clin Infect Dis 2007;44:190).
CAPD	0,5 g a cada 12h

	<u>Administração IP para peritonite CAPD:</u> Uma troca/dia, 6 h min de permanência: 15-20 mg/kg diariamente Todas as trocas: LD 500 mg/L, MD 125 mg/L
CRRT	1-2 g a cada 12h

Outro ajuste

- Obesidade (profilaxia cirúrgica):
 - A recomendação padrão é 3 g x 1 se ≥ 120 kg, 2 g x 1 se < 120 kg ([Am J Health Syst Pharm 2013;70:195](#)).

Efeitos adversos

- Flebite local, hipersensibilidade (5%), febre, erupção cutânea, anafilaxia (raro), Coombs positivo (3%), eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, colite *por C. difficile*, aumento da função hepática, aumento da BUN/creatinina.
- A cefazolina não compartilha cadeias laterais com nenhum outro antibiótico beta-lactâmico. Portanto, o risco de alergenicidade cruzada em pacientes com alergia a uma penicilina, outra cefalosporina, um carbapenem ou aztreonam é extremamente baixo. No entanto, em pacientes com choque anafilático documentado por outro beta-lactâmico e necessidade premente de cefazolina, a administração de cefazolina só deve ser realizada em instalações médicas equipadas para lidar com anafilaxia aguda. Refs: [J Allergy Clin Immunol 2015;136:685](#); [Clin Rev Allerg Immunol 2014;47:46](#).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg* (MS)

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *E. coli* (S)
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *Peptoestreptococos*
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*

- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans* .

Farmacologia

Classe	cefalosporina 1ª geração
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Gravidez Categoria	B

Principais interações medicamentosas

- Nenhuma interação significativa

Cefoxitina

Uso e Dosagem

- A cefoxitina é uma cefamicina parenteral, cefalosporina de 2ª geração.
- Existem relatos de resistência crescente de bacilos Gram-negativos anaeróbios (por exemplo, *Bacteroides* sp.).

Dose Adulto

Dose habitual	2 g IV q6-8h
---------------	--------------

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	80-160 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)
-----------------	---

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD)/h	0,8/13-23
Dose de Referência /Função Renal Normal	2 g a cada 8h
CrCl > 50-90	2 g a cada 8h
CrCl 10-50	2 g a cada 8-12h

CrCl < 10	2 g q24-48h
hemodiálise	2 g a cada 24h-48h; 1 g extra AD
CAPD	1 g a cada 24h
CRRT	2 g a cada 8-12h

Outro ajuste

- Obesidade:
 - **Dose maior possivelmente necessária** , mas dados insuficientes para uma recomendação firme
 - A dose perioperatória única de 40 mg/kg em pacientes obesos (com base no peso corporal real; intervalo de 4-7,5 g) resultou em alcance subótimo dos alvos farmacodinâmicos tanto no soro quanto no tecido, embora o desempenho tenha sido melhor do que uma dose simulada de 2 g. Ref: [Antimicrob Agents Chemother 60:5885, 2016](#).

Efeitos adversos

- Flebite local (rara), febre, erupção cutânea (2%), Coombs positivo (2%), neutropenia (2%), eosinofilia (3%), aumento de PT/PTT, GI (2%), colite *por C. difficile* , aumento LFTs (3%), aumento de BUN/Creatinina (3%).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (ESBL)*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *K. granulomatis*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. morgani*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*

- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans* .

Farmacologia

Classe	de 2ª geração (cefamicina)
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Gravidez Categoria	B

- UC)

Principais interações medicamentosas

- Sem interações significativas.

Cefuroxima

Uso e Dosagem

- A cefuroxima é uma cefalosporina intravenosa de 2ª geração com atividade aumentada contra *H. influenzae* (em comparação com as cefalosporinas de 1ª geração). Mantém a atividade contra MSSA, *S. pneumoniae* sensível à penicilina, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella sp.*
- O uso parenteral é limitado a infecções menos graves da pele e profilaxia cirúrgica (alternativa à cefazolina para cabeça e pescoço, cirurgia cardíaca).
- Para droga oral, veja Cefuroxima axetil.
- Mais estável vs β - lactamase estafilocócica do que Cefazolina.

Dose Adulto

Dose habitual	750 mg IV/IM a cada 8h
mais sérias infecções	Pode aumentar para 1,5 g IV a cada 6 horas
Cirúrgica profilaxia	1,5 g em 60 minutos após a incisão cirúrgica

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	150 mg/kg/dia (dividido a cada 8h) Meningite: 80 mg/kg a cada 8h
-----------------	---

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	1,5 / 17
Dose de Referência Função Renal Normal	0,75–1,5 g a cada 8h
CrCl > 50-90	0,75–1,5 g a cada 8h
CrCl 10-50	0,75–1,5 g a cada 8-12h
CrCl < 10	0,75–1,5 g a cada 24h
hemodiálise	0,75 -1,5 g a cada 24h (administrar a dose diária de diálise AD)
CAPD	0,75–1,5 g a cada 24h
CRRT	0,75–1,5 g a cada 8-12h

Efeitos Adversos

- Flebite local (2%), erupção cutânea (raro), Coombs positivo (raro), neutropenia (raro), eosinofilia (7%), náusea/vômito (raro), diarreia (4-11%), colite *por C. difficile*, aumento LFTs (4%).
- Para alergenicidade cruzada e outros efeitos adversos em toda a classe, consulte Cefalosporinas, Visão geral.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *B. burgdoferi*
- *E. coli (S)*
- *H. influenzae*
- *Kingela sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. catarrhalis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*

- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans* .

Farmacologia

Classe	cefalosporina 2ª geração
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Gravidez Categoria	B

Principais Interações medicamentosas

- Sem interações significativas

Cefotaxima

Uso e Dosagem

- A cefotaxima é uma cefalosporina parenteral de espectro expandido de 3ª geração. A atividade *in vitro* inclui muitos bacilos gram-negativos aeróbicos, mas não *P. aeruginosa*. Espectro semelhante ao da Ceftriaxona, mas requer múltiplas doses diárias.

- *N. meningitidis* resistentes à penicilina são suscetíveis à Cefotaxima. *Listeria* é resistente.
- A cefotaxima é suscetível à inativação tanto por beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) quanto por cefalosporinases induzidas por cromossomos.

Dose Adulto

Infecções com risco de vida e meningite	2 g IV q4h
Infecção intra-abdominal	1-2 g IV q6-8h (com Metronidazol)
SBP (peritonite bacteriana espontânea)	2 g IV a cada 8h

Dose pediátrica

idade pós-natal	Dose recomendada
> 28 dias	150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h) Meningite: 225-300 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)
8-28 dias*	150 mg/kg/dia (dividido a cada 8h) Meningite: 150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)
0-7 dias*	100 mg/kg/dia (dividido a cada 12h) Meningite: 100-150 mg/kg/dia (dividido a cada 8-12h)

*Referências: [Future Microbiol 2017;12:1001](#) ; [Clin Infect Dis 2004;39:1267](#)

Ajuste Renal

- Metabólito ativo da cefotaxima na doença renal terminal. Reduzir ainda mais a dose para insuficiência hepática e renal.

Meia-vida (Normal/ESRD)/h	1,5/15-35
Dose de Referência Função Renal Normal	2 g a cada 8h
CrCl > 50-90	2 g a cada 8-12h
CrCl 10-50	2 g q12-24h
CrCl < 10	2 g a cada 24h
hemodiálise	2 g a cada 24h (+ 1 g extra AD)
CAPD	0,5-1 g a cada 24h
CRRT	2 g q12-24h

Efeitos adversos

- Flebite local (5%), erupção cutânea (2%), Coombs positivo (6%), neutropenia, eosinofilia (1%), náusea/vômito (raro), diarreia (1%), colite por *C. difficile* , aumento da função hepática (1 %), fotossensibilidade (manifestada como telangiectasia fotodistribuída)
- A cefotaxima tem a mesma cadeia lateral R1 que a cefpodoxima, cefpiroma, cefditoreno, ceftizoxima, ceftriaxona e cefepima. Pode ocorrer alergenicidade cruzada.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *H. influenzae*
- *Leptospira sp.*
- *Viridans Strep.*
- *Y. enterocolitica*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *B. burgdoferi*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. catarrhalis*
- *M. morgani*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*

Farmacologia

Classe	cefalosporina 3ª geração
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC

Gravidez Categoria	B
-----------------------	---

Principais interações medicamentosas

- Nenhuma interação significativa

Ceftazidima

Uso e Dosagem

- A ceftazidima é uma cefalosporina de 3ª geração com atividade contra *P. aeruginosa*. O espectro *in vitro* inclui muitos outros bacilos gram-negativos aeróbicos.
- Baixa atividade *in vitro* contra bactérias gram-positivas.
- Suscetível à inativação por bactérias gram-negativas aeróbicas que sintetizam beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs).
- Compartilha a mesma cadeia lateral R1 que Aztreonam e Cefiderocol, portanto, pode ocorrer alergenicidade cruzada.

Dose Adulto

Dose habitual	1-2 g IV/IM a cada 8-12h
Dose de Infusão Prolongado / Contínuo	Dose inicial de 15 mg/kg IV infundida ao longo de 30 min, em seguida, iniciar imediatamente a infusão contínua: – CrCl > 60 mL/min usar 6 g IV durante 24 h – CrCl 31-50 mL/min usar 4 g IV durante 24 h – CrCl 11-29 mL/min usar 2 g IV durante 24 h – Ref: Int J Antimicrob Agents 17:497, 2001 ; Antimicrob Agents Chemother 49:3550, 2005 ; Infecção 37:418, 2009 .
cístico Fibrose (<i>P. aeruginosa</i>)	30-50 mg/kg IV a cada 8h (máximo de 5 g/dia)
Melioidose	40 mg/kg IV a cada 8h x 10 dias (depois Doxiciclina ou TMP-SMX)
CAPD peritonite (dosagem de Infusão Prolongada)	Intermitente: 1-1,5 g/dia Contínuo: dose de ataque 500 mg/L, manutenção 125 mg/L Veja abaixo (ajuste renal) para estratégia alternativa

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 8h) CF: 300 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)
-----------------	--

Ajuste Renal

- Referência: Mandell et al, *Princípios e Prática de Doenças Infecciosas*, 9ª ed.

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	1,9 / 13-25
Dose de Referência Função Renal Normal	1-2 g IV a cada 8-12h
CrCl > 50-90	1-2 g a cada 8-12h
CrCl 10-50	1-2 g q12-24h
CrCl <10	1-2 g a cada 24h
hemodiálise	0,5-1 g a cada 24h (dose AD nos dias de diálise)
CAPD (dose intermitente)	Infecções não peritoneais: 1,5-2 g IP q24-48h Infecções peritoneais: dose de ataque de 3 g IP, então 1-2 g IP a cada 24h ou 2 g IP q48h Antimicrobiano Agentes Chemother 58:19, 2014
CRRT	1-2 g a cada 8-12h Farmacoterapia 2009;29:562
SLED (Diálise sustentada de baixa eficiência)	1 g a cada 8h (atinge 50% fT > MIC para patógenos suscetíveis) 2 g a cada 12h (atinge 100% fT > MIC para patógenos suscetíveis) (Can J Kidney Health Dis 5:1, 2018)

Efeitos Adversos

- Irritação na pele; aumento da suscetibilidade a queimaduras solares.
- Aproximadamente 5% dos pacientes com reação de hipersensibilidade imediata à Penicilina podem demonstrar hipersensibilidade a uma cefalosporina ([N Engl J Med 354:601, 2006](#); comentário, [N Engl J Med 354:2293, 2006](#)).
- O uso excessivo pode resultar em aumento da incidência de diarreia associada a *C. difficile* e/ou seleção de *E. faecium* resistente à vancomicina.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- P. aeruginosa*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- Aeromonas sp.*
- Arcanobacter . sp.*
- C. koseri*
- Capnocytophaga sp.*
- E. coli (S)*

- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. catarrhalis*
- *M. organii*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*
- *Salmonela sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*

Farmacologia

Classe	cefalosporina 3ª geração
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Preparação Farmacêutica	injeção
Gravidez Categoria	B

Principais Interações medicamentosas

- não significativo interações

Ceftriaxona

Uso e Dosagem

- A ceftriaxona é uma cefalosporina parenteral de 3ª geração com atividade contra muitos bacilos gram-negativos aeróbios e, além disso, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e MSSA.
- Não tem atividade contra *Listeria sp.*, enterococos, MRSA, *P. aeruginosa* e *B. fragilis*.
- A ceftriaxona é suscetível à inativação por beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) e cefalosporinases induzidas por cromossomos.
- Em um estudo piloto: 2 g uma vez ao dia por infusão contínua foi superior a 2 g em bolus uma vez ao dia ([J Antimicrob Chemother 59:285, 2007](#)).

Dose Adulto

Dose habitual	1-2 g IV a cada 24h
meningite purulenta	2 g IV a cada 12h
Uretrite gonocócica	500 mg IM x1 se <150 kg, 1 g IM x1 se ≥150 kg (MMWR 2020;69:1911)
PPE (postexposure prophylaxis) meningocócica (idade ≥15)	250 mg IM x1

Dose pediátrica

- Não use Ceftriaxona em recém-nascidos com bilirrubina elevada.

Idade > 28 dias	50-100 mg/kg a cada 24h Meningite: 50 mg/kg a cada 12h
PPE meningocócica (idade <15)	125 mg IM x1 dose

Ajuste Renal

- Nenhum

Ajuste Hepático

- O ajuste da dose não deve ser necessário. No entanto, em pacientes com disfunção hepática e doença renal significativa, limite a dosagem a 2 gramas por dia.

Outro ajuste

- Obesidade: Estudo de coorte retrospectivo sugere falha clínica mais provável em pacientes obesos tratados com dosagem padrão; dados de maior qualidade são necessários antes que uma recomendação seja apropriada (Diseases 2020;8:E27).

Efeitos adversos

- Pseudocolelitíase secundária a lodo na vesícula biliar por ultrassom (50%), sintomático (9%) ([N Engl J Med 322:1821, 1990](#)).
- Mais provável com Ceftriaxona ≥2 gm/dia e com paciente em nutrição parenteral total e sem comer ([Ann Intern Med 115:712, 1991](#)).
- O significado clínico ainda não está claro, mas levou à colecistectomia ([J Infect Dis 171:356, 1995](#)) e pancreatite biliar ([Ped Infect Dis J 17:662, 1998](#)).

- Precipitados urinários, que podem ser detectados na ultrassonografia renal e que podem ser assintomáticos ou associados a sinais e sintomas de urolitíase, relatados principalmente em crianças; reversíveis com a descontinuação do medicamento, o que é recomendado se ocorrerem.
- Flebite local (2%), febre (raro), erupção cutânea (2%), neutropenia (2%), eosinofilia (6%), aumento de PT/PTT, náusea/vômito (raro), diarreia (3%), aumento de uréia /Creatinina (1%), dor de cabeça (raro).
- A ceftriaxona tem a mesma cadeia lateral R1 que a cefotaxima, cefpodoxima, cefpiroma, cefditoreno, ceftizoxima e cefepima. Pode ocorrer alergenidade cruzada.
- Trombocitopenia imune induzida por drogas ([J Thrombosis & Haemostasis 2012,11:169](#))
- Interação medicamentosa: o uso concomitante de lansoprazol com ceftriaxona teve intervalos QTc mais longos com uma chance 1,4 vezes maior de ter um intervalo QTc acima de 500 ms ([J Amer Coll Cardiol 2016;68:1756](#))

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. burgdoferi*
- *E. coli (S)*
- *H. ducreyi*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Leptospira sp.*
- *M. morgani*
- *N. meningitidis*
- *Viridans Strep.*
- *Y. enterocolitica*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *K. granulomatis*
- *M. catarrhalis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*

- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*

Farmacologia

Classe	cefalosporina 3ª geração
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Preparação Farmacêutica	IV/IM
Gravidez Categoria	B

Principais interações medicamentosas

- Aumento do risco de prolongamento do intervalo QTc em pacientes que receberam ceftriaxona e lansoprazol ([J Amer Coll Cardiol 2016;68:1756](#)).

Cefepima

Uso e Dosagem

- A cefepima é uma cefalosporina de 4ª geração com uma estrutura que permite uma melhor e mais rápida penetração através da parede celular de bacilos gram-negativos aeróbicos.
- A cefepima tem atividade *in vitro* contra MSSA, *Neisseria sp.*, *H. influenzae* e uma ampla gama de bacilos gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa* ([Lancet Infect Dis 7:338, 2007](#)).
- Cefepima pode ser ativa contra bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL se administrado em altas doses: 2 g IV a cada 8h. No entanto, a droga de escolha para bacilos Gram-negativos produtores de ESBL é um carbapenem .
- Mais ativo contra *St. aureus* (MSSA) do que as cefalosporinas de 3ª geração.
- Consulte [Cefalosporinas, Visão geral](#) , para problemas de toda a classe.

Dose Adulto

Dose habitual	1–2 g IV a cada 8-12h
MDR GNB	2 g IV a cada 8h (dose alta)
Dose de Infusão Contínua	Dose inicial de 15 mg/kg IV durante 30 min e imediatamente iniciar a infusão contínua: – Se CrCl >60 mL/min: 6 gm IV durante 24 h – Se CrCl 30-60 mL/min: 4 gm IV durante 24 h – Se CrCl 11-29 mL/min: 2 g IV durante 24 horas Consulte J Antimicrob Chemother 57:1017, 2006 ; Am J Health Syst Pharm 68:319, 2011 .

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	Não pseudomonal: 100 mg/kg/dia (dividido a cada 8h) Pseudomonal: 150 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)
-----------------	--

Ajuste Renal

- Meia-vida da cefepima: 2 horas na função renal normal, 18 horas na insuficiência renal terminal.
- A tabela fornece recomendações **com base na dose-alvo usada em pacientes com função renal normal**.
- Referência da tabela: informações de prescrição do fabricante (exceto recomendação CRRT).
- Ver Comentários sobre convulsões em pacientes com insuficiência renal.

	500 mg a cada 12h	1 g a cada 12h	2 g a cada 12h	2 g a cada 8h
CrCl >60	mesmo	mesmo	mesmo	mesmo
CrCl 30-60	500 mg a cada 24h	1 g a cada 24h	2 g a cada 24h	2 g a cada 12h
CrCl 11-29	500 mg a cada 24h	500 mg a cada 24h	1 g a cada 24h	2 g a cada 24h
CrCl <11	250 mg a cada 24h	250 mg a cada 24h	500 mg a cada 24h	1 g a cada 24h
hemodiálise	1 g, depois 500 mg a cada 24h AD	1 g, depois 500 mg a cada 24h AD	1 g, depois 500 mg a cada 24h AD	1 g a cada 24h AD
CAPD	500 mg q48h	1 grama q48h	2 g q48h	2 g q48h
CRRT	sem dados	sem dados	sem dados	2 g a cada 24h. Relato de 3 pacientes com concentração sérica abaixo da CIM de <i>P. aeruginosa</i> etiológica ; necessário ↑dose para 2 g IV a cada 12h q12h (Antimicrob Agents Chemother 56:2178, 2012).

Outro ajuste

- Obesidade :
 - **Aumento modesto da dose** : 2 g IV a cada 8h em vez do habitual a cada 12h
 - Dados de 10 pacientes (IMC médio 48) submetidos à cirurgia bariátrica; regime rende T livre > MIC de 60% para MIC de 8 µg/mL. Ref : [Obes Surg 22:465, 2012](#) .
- ECMO:
 - Considere a redução da dosagem e/ou monitoramento de drogas terapêuticas ([Int J Antimicrob Agents 2021;58:106466](#)).

Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (1,5%), flebite local (1%), hipersensibilidade, erupção cutânea (2%), Coombs positivo (14%), neutropenia (1%), eosinofilia (1%), trombocitopenia, aumento de PT/ PTT, náusea/vômito (1%), diarreia (1%), colite *por C. difficile* , aumento da função hepática, dor de cabeça (2%).
- A cefepima tem a mesma cadeia lateral R1 que a cefotaxima, cefpodoxima, cefpiroma, cefditoreno, ceftizoxima e ceftriaxona. alergenicidade cruzada poderia ocorrer .
- Reação de rubor (semelhante à síndrome de liberação de histamina da vancomicina) relatada: [Antimicrob Agents Chemother 56:6387, 2012](#) .
- Neurotoxicidade :
 - Aviso de segurança da FDA: Risco de estado de mal epiléptico não convulsivo (ver Comentário)
 - A cefepima pode inibir competitivamente o principal neurotransmissor inibitório do SNC: o GABA.
 - Toxicidade é concentração dependente
 - A função renal prejudicada é um fator de risco
 - As manifestações podem incluir qualquer um ou todos de: confusão, perda de atenção, desorientação, comportamento anormal, agitação, alucinações, espasmos mioclônicos, mutismo, consciência prejudicada ou coma
 - Diagnóstico : EEG
 - Refs.: [J Antimicrobiano Chemother 2020;75:718](#) ; [Peito 2020; 158\(1\):157-163](#) .

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *C. freundii*
- *C. koseri*
- *P. aeruginosa*
- *Y. enterocolitica*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *Capnocytophaga sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*

- *M. morgani*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonela sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*
- *Viridans Strep.*

Farmacologia

Classe	cefalosporina de 4ª geração
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Preparação Farmacêutica	Injetável
Gravidez Categoria	Sem dados humanos; nenhuma evidência de efeitos adversos no desenvolvimento em animais.

Principais Interações medicamentosas

- não significativo interações

Comentários

- [atualização de segurança da FDA](#) de junho de 2012 , os médicos são alertados sobre a ocorrência de estado de mal epilético não convulsivo em pacientes com insuficiência renal tratados com Cefepime, a maioria dos quais não recebeu doses adequadamente ajustadas. A atividade convulsiva foi resolvida após a descontinuação do medicamento e/ou hemodiálise na maioria dos pacientes. A FDA recomenda ajuste de dose em pacientes com CrCl ≤ 60 mL/min.

Carbapenêmicos, Visão Geral

Visão geral

- Espectro de atividade :

- Os carbapenêmicos têm o mais amplo espectro de atividade de qualquer um dos antibióticos beta-lactâmicos.
- **Tente reservar para os pacientes gravemente enfermos.**
- Drogas de escolha para bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL.
- **Alergenicidade cruzada com outros beta-lactâmicos :**
 - Em estudos de pacientes com histórico de alergia à penicilina, mas **sem** teste cutâneo confirmatório, 0-11% tiveram reações alérgicas quando tratados com um carbapenem ([J Antimicrob Chemother 54:1155, 2004](#)).
- **convulsões:** Todos os beta-lactâmicos (penicilinas , cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos) em alta concentração podem causar convulsões ([J Antimicrob Chemother 45:5, 2000](#)).
 - Em um modelo de coelho, o imipenem foi 10 vezes mais neurotóxico do que a benzilpenicilina ([J Antimicrob Chemother 22:687, 1988](#)).
 - Em um ensaio clínico de Imipenem para meningite pediátrica, o ensaio foi interrompido devido a convulsões em 7/25 receptores de Imipenem; difícil de interpretar porque a meningite purulenta causa convulsões ([Ped Inf Dis J 10:122, 1991](#)).
 - Em pacientes febris neutropênicos com câncer, convulsões relacionadas ao IMP relatadas em 2% ([Clin Infect Dis 32:381, 2001](#) ; [Peds Hem Onc 17:585, 2000](#)).
 - Risco com Imipenem reduzido com atenção cuidadosa à dosagem ([Epilepsia 42:1590, 2001](#)).
 - Na meta - análise :
 - Risco de convulsão com carbapenêmicos maior do que com antibióticos beta-lactâmicos não carbapenêmicos
 - Nenhuma diferença estatística no risco de convulsão em estudos que comparam diretamente imipenem e meropenem ([JAC 69:2043, 2014](#))
 - Mecanismo postulado: Ligação da droga ao receptor GABA. O imipenem liga-se com maior afinidade do que o meropenem.
 - Folheto informativo, percentagem de convulsões: Ertapenem 0,5, Imipenem 0,4, Meropenem 0,7. No entanto, em 3 ensaios clínicos de Meropenem para meningite bacteriana, não foram relatadas convulsões relacionadas ao medicamento ([Scand J Inf Dis 31:3, 1999](#) ; [Drug Safety 22:191, 2000](#)).
- As carbapenemases são o principal mecanismo de resistência
 - Três tipos das carbapenemases:
 - Serina carbapenemases: por exemplo, carbapenemases produtoras de Klebsiella (KPC)
 - Metallo - beta-lactamases : carbapenemases
 - Oxacilinases : por exemplo, OXA-48
 - Para obter detalhes sobre resistência, consulte <https://brcast.org.br/>
- Resumo dos métodos fenotípicos para detectar bactérias produtoras de carbapenemase ([J Clin Micro 2018; 56: e01140-18](#))
- doripenem
 - Não aprovado para tratar qualquer tipo de pneumonia
 - Não aprovado para doses superiores a 500 mg a cada 8h.
 - Comparado ao Imipenem, observou-se que os pacientes tratados com Doripenem apresentaram excesso de mortalidade e pior taxa de cura.

Agentes Específicos

- doripenem
- Ertapenem
- Imipenem- cilastatina
- Imipenem- cilastatina - relebactam
- Meropenem
- Meropenem -vaborbactam

Imipenem- cilastatina

Uso e Dosagem

- Imipenem - Cilastatina é um carbapenem com um amplo espectro de atividade que inclui:
 - Bacilos gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos.
 - Aeróbico gram-negativo bacilos que produzir estendido espectro beta-lactamases (ESBLs).
 - Ausência notável de atividade contra MRSA, *E. faecium* , enterococos resistentes à vancomicina e *Stenotrophomonas sp* .
 - As MICs in vitro da Imipenemcilastatina versus as espécies *Proteus* , *Providencia* e *Morganella* são maiores do que as do Meropenem. MICs para ambos os medicamentos estão na faixa suscetível ([Can J Infect Dis Med Micro 2014;25: 285](#))
- Devido à sua relativa instabilidade em solução, Imipenem não é adequado para terapia de infusão prolongada ambulatorial.
- O risco de convulsão é maior do que para os outros carbapenêmicos.
- Cilastatina está presente para bloquear a degradação enzimática de Imipenem pela desidropeptidase na borda em escova do túbulo contorcido proximal do rim.
- Para infecção por *P. aeruginosa* , aumentar a dose de Imipenem para 3 ou 4 g/dia divididos a cada 8h ou 6h. A infusão prolongada de carbapenêmicos (há problemas de estabilidade)
- Em pacientes com alergia à penicilina, 11% tiveram reação alérgica após Imipenem ou Meropenem ([Clin Infect Dis 38:1102, 2004](#));

Stewardship

- O **ponto de corte atual para suscetibilidade de 1 µg/mL para carbapenêmicos** reduz significativamente as taxas de suscetibilidade para certas Enterobacteriaceae ao Imipenem em comparação com outros carbapenêmicos, para os quais as taxas de suscetibilidade não são afetadas ([Can J Infect Dis Med Microbiol 25:285, 2014](#) e [J Antimicrob Chemother 66:2671, 2011](#)).
- O mecanismo dessa suscetibilidade diferencial é desconhecido, mas pode ser devido a diferenças na afinidade de ligação às proteínas de ligação à penicilina alvo. O significado clínico também é desconhecido, sem falhas de tratamento documentadas em pacientes tratados com Imipenem para infecção causada por enterobactérias exibindo suscetibilidade diferencial.
- Os organismos mais afetados (aproximadamente % suscetível no antigo ponto de corte de 4 µg/mL vs. % com ponto de interrupção atual):
 - *Proteus spp* : 100% vs. 65-85%;
 - *Morganella morganii*: 100% vs. 20-40%
 - *Providência* espécies : 100% vs. 70%
 - *Serratia* espécies : 99% vs. 93%
- **A suscetibilidade ao Meropenem não deve ser usada como substituto para prever a suscetibilidade ao Imipenem.**

Dose Adulto

Dose habitual	500 mg IV a cada 6 horas OU 1 g IV a cada 8 horas
Para espécies bacterianas com suscetibilidade intermediária	1 g IV q6h

Dose pediátrica

- Não recomendado em crianças com infecções do SNC devido ao risco de convulsões.
- Não recomendado em pacientes pediátricos com peso <30 kg com insuficiência renal (sem dados).

Idade ≥3 meses	15-25 mg/kg q6h (max 4 g/dia)
Idade 4 semanas a 3 meses (peso ≥1,5 kg)	25 mg/kg q6h
Idade 1 semana a 4 semanas (peso ≥1,5 kg)	25 mg/kg a cada 8h
Idade <1 semana (peso ≥1,5 kg)	25 mg/kg a cada 12h

Ajuste Renal

- Aumento do potencial de convulsões se as doses recomendadas forem excedidas em pacientes com CrCl <20 mL/min.
- Ref: Folheto informativo dos EUA (agosto de 2018)

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	1/4
Dose de Referência (CrCl ≥90)	Dose habitual: 500 mg a cada 6 horas OU 1 g a cada 8 horas Para espécies com suscetibilidade intermediária: 1 gm q6h
CrCl 60 a <90	Dose habitual: 400 mg a cada 6 horas OU 500 mg a cada 6 horas Para espécies com suscetibilidade intermediária: 750 mg a cada 8h
CrCl 30 a <60	Dose habitual: 300 mg a cada 6 horas OU 500 mg a cada 8 horas Para espécies com suscetibilidade intermediária: 500 mg q6h
CrCl 15 a <30	Dose habitual: 200 mg q6h OU 500 mg a cada 12h Para espécies com suscetibilidade intermediária: 500 mg a cada 12h
CrCl <15, Hemodiálise	Dose habitual: 200 mg q6h OU 500 mg a cada 12h Para espécies com suscetibilidade intermediária: 500 mg a cada 12h (Administrar AD e em intervalos cronometrados a partir do final dessa sessão de HD) Pacientes com CrCl <15 não devem receber imipenem, a menos que a HD seja instituída em 48 horas.
CAPD	125–250 mg a cada 12h
CRRT	500-1000 mg duas vezes ao dia(AAC 49:2421, 2005)

Outro ajuste

- Obesidade : Nenhuma
- ECMO : 750-1000 mg a cada 6 horas em pacientes de UTI sugerido com base na modelagem PK, não em dados clínicos; muita variabilidade nos dados PK ([Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e00385-20](#)).

Efeitos Adversos

- Risco de convulsão, consulte Carbapenêmicos, Visão geral .
- Flebite local (3%), febre (3%), erupção cutânea, anafilaxia, doença do soro, Coombs positivo (2%), neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, aumento de PT/PTT (raro), náuseas/vômitos (2%), diarreia (2%), colite *por C. difficile* , aumento de uréia/creatinina, dor de cabeça, confusão, ototoxicidade.
- A cilastatina previne a toxicidade renal e a hidrólise do imipenem pelas enzimas tubulares renais.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *E. coli (ESBL)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *Nocardia sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. aeruginosa*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans*
- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Classe	Carbapenem
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Preparação Farmacêutica	injeção
Gravidez Categoria	C

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
BCG	↓ eficácia de BCG	Evitar co-administração
Ganciclovir	↑ apreensão risco	Monitor
Probenecida	↑ imipenem	Monitorar, ajustar dosagem
valganciclovir	↑ apreensão risco	Monitor
Valpróico ácido	↓ valpróico ácido	Monitorar, ajustar dosagem

Imipenem-cilastatina-relebactam

Uso e Dosagem

- Combinação de imipenem-cilastatina com um inibidor de beta-lactamase: relebactam
- **Aprovado pela FDA para 3 indicações:**
 - **Pneumonia bacteriana adquirida em hospital e associada ao ventilador em adultos com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes** e causada por bactérias gram-negativas suscetíveis: *Actinobacter calcoaceticus-baumannii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *S. marcescens*.
 - **Infecções complicadas do trato urinário em adultos com opções de tratamento limitadas ou inexistentes**, incluindo pielonefrite, e causadas por bactérias gram-negativas suscetíveis: *E. cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*.
 - **Infecções intra-abdominais complicadas em adultos com opções de tratamento limitadas ou inexistentes** e causadas por bactérias gram-negativas suscetíveis: *Bacteroides* spp., *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *F. nucleatum*, *Klebsiella* spp., *Parabacteroides distasonis*, *P. aeruginosa*.
- Espectro de atividade:
 - Imipenem-cilastatina-relebactam é **previsivelmente ativo** in vitro vs.
 - *Enterobacteriaceae*
 - espécies de *Bacteroides*
 - *P. aeruginosa*
 - incluindo isolados que produzem ESBLs, cefalosporinases AmpC e carbapenemases à base de serina, por exemplo, *Klebsiella* produtoras de carbapenemases (KPC)
 - é **ativo** vs.
 - MRSA
 - *Enterococcus faecium*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - e algumas espécies de *Burkholderia*.

- Além disso, não é ativo contra metalo carbapenemases (MBL) (NDM, VIM e IMP) e algumas oxacilinas produzidas por organismos MDR

Dose Adulto

- Dose recomendada (CrCl \geq 90 mL/min): 1,25 g IV a cada 6 horas
- 1,25 g = imipenem 500 mg + cilastatina 500 mg + relebactam 250 mg
- Infundir durante 30 minutos
- Reduza a dose se CrCl <90 (consulte Ajuste renal)

Dose pediátrica

- A segurança e a eficácia em pessoas com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas

Ajuste Renal

Meia-vida (normal/ESRD, hr)	1/4 (imipeném)
CrCl \geq 90 mL/min	1,25 g q6h
CrCl 60-89 mL/min	1 grama q6h
CrCl 30-59 mL/min	0,75 g q6h
CrCl 15-29 mL/min	0,5 g q6h
CrCl <15 em HD	0,5 g q6h (dose AD)
CAPD	sem dados

- 1,25 g = imipenem 500 mg, cilastatina 500 mg, relebactam 250 mg
- 1 g = imipenem 400 mg, cilastatina 400 mg, relebactam 200 mg
- 0,75 g = imipenem 300 mg, cilastatina 300 mg, relebactam 150 mg
- 0,5 g = imipenem 200 mg, cilastatina 200 mg, relebactam 100 mg

Ajuste Hepático

- Nenhum ajuste necessário.

Efeitos adversos

- Anemia
- Ocorreu diarreia mediada por toxina de *Clostridioides difficile*
- Eosinofilia
- Gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia)
- Dor de cabeça, confusão
- Reações de hipersensibilidade
- LDH aumentado
- Testes de função hepática aumentados

- Reações no local de infusão
- Neutropenia
- Risco de convulsão, consulte Carbapenêmicos, Visão geral. Risco aumentado se combinado com ácido valpróico ou divalproex sódico (evitar a combinação)

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Nocardia sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (ESBL)*
- *E. coli (KPC)*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *Klebsiella sp. (KPC)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. aeruginosa*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans*

- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Medicamento	Recarbrio	imipenem	Cilastatina	Relebactam
Classe	-	Carbapenem	Inibidor DHP-1	inibidor de β -lactamase
Índice PK/PD	-	Tempo acima do MIC	-	24 horas AUC/CIM
Preparação Farmacêutica	injeção	-	-	-
Gravidez Categoria	Dados insuficientes em humanos; evidência de toxicidade embriofetal em animais			

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Ganciclovir	↑risco de convulsão	Evite a coadministração
Ácido valpróico	ácido ↓valpróico	Evite a coadministração

Meropenem

Uso e Dosagem

- Meropenem é um carbapenem com amplo espectro de atividade contra bacilos gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos. A atividade inclui bacilos gram-negativos aeróbicos que produzem beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs).
- Meropenem é aprovado pela FDA para infecções intra-abdominais, meningite bacteriana em crianças com idade > 3 meses e infecções complicadas da pele.
- O risco de convulsão é menor do que para Imipenem, consulte.
- Em pacientes com alergia à penicilina, 11% tiveram reação alérgica após Imipenem ou Meropenem ([Clin Infect Dis 38:1102, 2004](#)); 9% em um segundo estudo ([J Antimicrob Chemother 54:1155, 2004](#)); e 0% em 2 outros estudos ([N Engl J Med 354:2835, 2006](#); [Ann Intern Med 146:266, 2007](#)).
- Não requer um inibidor da desidropeptidase (cilastatina).
- Atividade vs gram-negativos aeróbicos ligeiramente melhor do que Imipenem, atividade vs *Staphylococcus* e *Strep* ligeiramente menor; anaeróbios equivalentes a Imipenem. *B. ovatus*, *B. distasonis* mais resistente a Meropenem.
- Outros usos (não aprovados pela FDA) incluem infecções por *B. pseudomallei* (Meliodose).

Dose Adulto

Meropenem Dose Usual	1 g IV a cada 8h: Pode variar de acordo com a situação clínica. Veja Comentário. Pode infundir rapidamente em 3-5 minutos em uma situação de urgência.
----------------------	---

Meropenem Infusão Prolongada	Se CrCl \geq 50: 2 gm (mais de 3 h) a cada 8h Se CrCl 30-49: 1 g (mais de 3 horas) a cada 8h Se CrCl 10-29: 1 g (mais de 3 horas) a cada 12h
Meningite Dose	Até 2 g IV a cada 8h. Para ajudar a superar o baixo nível de penetração no LCR, infundir cada dose durante 4 horas (Antimicrob Agts Chemother 2016; 60:6619)

Dose pediátrica

- Idade > 28 dias :

Dose de rotina	60 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)
Meningite	120 mg/kg/dia (dividido a cada 8h). Max 6 g / dia .
cístico fibrose	120 mg/kg/dia (dividido a cada 8h). Máximo de 6 g/dia. Observação: os dados de PK/PD sugerem que a infusão prolongada (mais de 3 horas) aumenta a probabilidade de atingir o alvo versus patógenos com MIC de 1–8 μ g/mL (JAC 2016;71:189).

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD)/ h	1/10
Dose de Referência Função Renal Normal	1 g a cada 8h
CrCl > 50-90	1 g a cada 8h
CrCl 25-50	1 g a cada 12h
CrCl 10-25	0,5 g a cada 12h
CrCl < 10	0,5 g a cada 24h
hemodiálise	0,5 g a cada 24h (administrar diálise dose diária AD)
CAPD	0,5 g a cada 24h
CRRT	1 g a cada 12h
TRENÓ	0,5 g a cada 8h (Crítico Cuidado 22:25, 2018)

Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (1,2%), flebite local (1%), hipersensibilidade (3%), erupção cutânea, anafilaxia, Coombs positivo, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, náuseas/vômitos (4%), diarreia (5%) , aumento da função hepática (4%), cefaléia (3%).
- Risco de convulsão, consulte Carbapenêmicos, Visão geral .

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. koseri*
- *E. coli (ESBL)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *P. aeruginosa*
- *Providência sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *C. jejuni*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. morgani*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans .*
- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Classe	Carbapenem
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC

Preparação Farmacêutica	Injetável
Gravidez Categoria	B

o

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
BCG	↓ eficácia de BCG	Monitor
Probenecida	↑ meropenem	Monitor
Valpróico ácido	↓ valpróico ácido	Evitar co-administração

Comentários

- Em pacientes com sepse grave e choque séptico, o volume de distribuição costuma aumentar e a depuração renal pode variar amplamente. Portanto, a probabilidade de atingir perfis de concentração sérica desejáveis pode ser reduzida em comparação com os dados obtidos em voluntários saudáveis.
- Usando simulações baseadas em dados de nove pacientes com sepse grave/choque séptico, os níveis séricos mais desejáveis foram alcançados aumentando os tempos de infusão de 1 para 4 horas. Nos doentes mais graves, pode ser necessário aumentar a dose para 2 g a cada 8 horas e prolongar o tempo de infusão de cada dose ([Antimicrob Agents Chemother 59:2995, 2016](#)).

Ertapenem

Uso e Dosagem

- Ertapenem é um carbapenem com amplo espectro de atividade contra bacilos gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos. Ao contrário dos outros carbapenêmicos, Ertapenem não tem atividade contra *P. aeruginosa*.
- Dos carbapenemas licenciados, o Ertapenem é o mais suscetível às carbapenemases produzidas por espécies de *Klebsiella* e outros bacilos gram-negativos aeróbicos.
- Aprovado pela FDA para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, infecções complicadas do trato urinário, infecções pélvicas, infecções da pele/estrutura da pele e profilaxia para cirurgia colorretal.
- Pode ser administrado IM ou IV. Lidocaína é diluente para uso de Ertapenem IM;

Dose Adulto

Dose habitual	1 g IV/IM a cada 24h
---------------	----------------------

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	30 mg/kg/dia, dividido a cada 12h (máximo 1 g/dia)
-----------------	--

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	4/>4
Dose de Referência Função Renal Normal	1 g a cada 24h
CrCl > 30-90	1 g a cada 24h
CrCl < 30	0,5 g a cada 24h
CrCl < 10	0,5 g a cada 24h
Hemodiálise (HD)	0,5 g a cada 24h (se administrado dentro de 6 horas antes da HD, administre 150 mg de suplemento AD. Se administrado >6 horas antes da HD, nenhum suplemento AD é necessário). Um estudo farmacocinético recente sugere que AD de 0,5 g três vezes por semana manterá concentrações mínimas adequadas com presumivelmente menos risco de toxicidade por acúmulo de drogas (AAC 2019;63:e01427-19).
CAPD	0,5 g IV a cada 24h (AAC 56:725, 2012)
CRRT	0,5-1 g IV a cada 24h (AAC 58:1320, 2014)
TRENÓ	1 g a cada 24h (Can J Kidney Health Dis 5:1, 2018)

Outro ajuste

- Obesidade
 - Os dados farmacocinéticos sugerem que um aumento modesto da dose pode ser apropriado, particularmente na obesidade extrema ou quando as MICs do patógeno estão elevadas ([Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e00784-18](#) ; [Eur J Clin Pharmacol 2019;75:711](#) ; [Minerva Anestesiol 2014;80: 1005](#) ; [Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1222](#)). Em um relato de caso, 1,5 g a cada 24 horas forneceu exposição adequada ao medicamento para bactérias suscetíveis em um paciente de 250 kg com pneumonia ([Case Rep Crit Care 2017 :5310768](#)).

Efeitos Adversos

- Relatos de DRESS: erupção cutânea, eosinofilia, síndromes sistêmicas.
- Flebite local (4%), febre, erupção cutânea, anafilaxia, Coombs positivo (1%), neutropenia, eosinofilia, náusea/vômito (3%), diarreia (6%), aumento da função hepática (6%), dor de cabeça (2%) .
- Músculo fraqueza descrito .
- É possível uma reação de hipersensibilidade ao diluente de lidocaína.
- O risco de convulsão é muito baixo ([Int J Antimicrob Agents 31:290, 2008](#)).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *E. coli (ESBL)*
- *Providência sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. morgani*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans .*

Farmacologia

Classe	Carbapenem
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Preparação Farmacêutica	injeção

Resumo do risco de gravidez	Dados humanos insuficientes. Não há evidência de toxicidade em animais.
-----------------------------	---

Droga Principal Interações

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Probenecida	↑ ertapenem	Monitorar, ajustar dosagem
Valpróico ácido	↓ valpróico ácido	Evitar co-administração

Doripenem

Uso e Dosagem

- O doripenem é um carbapenem com amplo espectro de atividade contra bacilos Gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos.
- Aprovado pela FDA para o tratamento de infecções complicadas intra-abdominais e do trato urinário.
- Anúncio de segurança do FDA (2012): O teste de Doripenem para o tratamento de PAV foi interrompido precocemente devido a questões de segurança. Comparado ao Imipenem, observou-se que os pacientes tratados com Doripenem apresentaram maior mortalidade e pior taxa de cura.
- NOTA: Doripenem não é aprovado para tratar qualquer tipo de pneumonia;
- Doripenem não é aprovado para doses superiores a 500 mg a cada 8 horas.
- O doripenem tem maior estabilidade em solução do que o imipenem ou o meropenem ([J Antimicrob Chemother 65:1073, 2010](#) ; [Clin Infect Dis 49:291, 2009](#)),requer tempos de infusão mais longos.

Dose Adulto

Intra-abdominal complicada ou ITU complicada	500 mg IV a cada 8h (infusão de 1 hora)
Dosagem p/ infusão prolongado	Se CrCl \geq 50: 500 mg (mais de 4 horas) a cada 8h Se CrCl 30-49: 250 mg (durante 4 horas) a cada 8h Se CrCl 10-29: 250 mg (durante 4 horas) a cada 12h

Dose pediátrica

Segurança e eficácia em crianças não estabelecida

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	1/18
Dose de Referência Função Renal Normal	500 mg a cada 8h
CrCl > 50-90	500 mg a cada 8h
CrCl \geq 30- \leq 50	250 mg a cada 8h

CrCl > 10-<30	250 mg a cada 12h
CrCl < 10	sem dados
hemodiálise	sem dados
CAPD	sem dados
CRRT	500 mg IV a cada 8h (JAC 69:2508, 2014)

Efeitos Adversos

- Reações adversas mais comuns (>5%): dor de cabeça, náusea, diarreia, erupção cutânea, flebite. Convulsões relatadas na vigilância pós-comercialização. Pode diminuir os níveis séricos de ácido valpróico.
- cruzada: consulte Carbapenêmicos, Visão geral e Visão geral da alergia à penicilina (Beta lactam).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Providência sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (ESBL)*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. organii*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*

- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella* sp.
- *Serratia marcescens*
- *Shigella* sp.
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans*
- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Classe	Carbapenem
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Preparação Farmacêutica	injeção
Gravidez Categoria	B

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito em concentração	Gestão sugerida
Probenecida	↑ doripenem	Monitor
Valpróico ácido	↓ valpróico ácido	Evitar co-administração

Meropenem-Vaborbactam

Uso e Dosagem

- Uma combinação de meropenem + vaborbactam, inibidor de β -lactamase formado por ácido borônico cíclico farmacóforo classe A e C de Ambler (mas não classe B [metaloenzimas] ou classe D).
- A combinação é aprovada para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário em adultos (idade ≥ 18 anos) causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* e outros bacilos gram-negativos aeróbicos suscetíveis.
 - NOTA: a combinação **não** aumenta a atividade de meropenem contra *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Vaborbactam protege meropenem da degradação por beta-lactamases de espectro estendido e serina carbapenemases (exceto classe D, OXA-enzimas)
- Referência : [Virulência 2017; 8:403](#)

Dose Adulto

- Meropenem -vaborbactam 4 g (meropenem 2 g + vaborbactam 2 g) IV a cada 8h
- Infundir cada dose durante 3 horas.
- Uma vez dose dissolvida em soro fisiológico, estável à temperatura ambiente durante 4 horas e a 2-6 °C durante 22 horas.
- Compatível apenas com solução salina normal.

Dose pediátrica

- Não aprovado em pessoas com idade <18 anos.

Ajuste Renal

- Observe que os ajustes de dosagem são baseados em **eGFR** . eGFR calculado usando a fórmula Modification of Diet in Renal Disease.

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	Meropenem: 1,22/10 Vaborbactam : 1,68/sem dados
eGFR ≥50 (ml/min/1,73 m ²)	(Meropenem 2 g / Vaborbactam 2 g) IV a cada 8h
eGFR 30-49 (ml/min/1,73 m ²)	(Meropenem 1 g / Vaborbactam 1 g) IV a cada 8h
eGFR 15-29 (ml/min/1,73 m ²)	(Meropenem 1 g / Vaborbactam 1 g) IV a cada 12h
eGFR <15 (ml/min/1,73 m ²)	(Meropenem 0,5 gm / Vaborbactam 0,5 gm) IV a cada 12h
hemodiálise	Quanto a eGFR <15 (administrar doses AD)

Efeitos Adversos

- Contra-indicações: reação de hipersensibilidade conhecida ao meropenem ou vaborbactam (ou outros beta-lactâmicos)
- Efeitos adversos :
 - hipersensibilidade reações
 - Convulsão potencial
 - *C. difficile* (CDAD)
 - Trombocitopenia
 - Deficiência neuromotora
 - Outros: flebite (reações no local da infusão), diarreia, dor de cabeça
- Risco de convulsões devido à capacidade de diminuir as concentrações de ácido valpróico.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

Farmacologia

	Meropenem	Vaborbactam
Classe	Carbapenem	Beta-lactamase inibidor
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC	Tempo acima do MIC
Resumo do risco de gravidez	Mero- Vabor : Dados humanos insuficientes. Malformações fetais em coelhos.	-

○

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito em concentração	Gestão sugerida
Valpróico ácido	↓ valpróico ácido	Evitar co-administração
Probenecida	↑ meropenem	Monitor

Comentários

- Aprovação do FDA com base nos resultados de um estudo duplo-cego, duplo simulado e multicêntrico que comparou meropenem-vaborbactam com piperacilina-tazobactam em adultos com infecções complicadas do trato urinário.
- A cura clínica e a erradicação microbiológica foram essencialmente equivalentes.
- Mais detalhes no folheto informativo.
- Referência geral : [Med Lett 2018; 60:103](#).

Aztreonam

Uso e Dosagem

- O aztreonam é um antibiótico monobactâmico beta-lactâmico que é ativo *in vitro* contra muitos isolados de Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* e outros organismos gram-negativos.
 - Não tem atividade útil contra organismos gram-positivos ou anaeróbios.
- Pode ser usado em muitos pacientes alérgicos a outros antibióticos beta-lactâmicos, pois a hipersensibilidade cruzada é rara.
 - Exceção: o aztreonam tem cadeia lateral R1 idêntica à da ceftazidima e do cefiderocol, portanto, naqueles com alergia a essa cadeia lateral, pode haver sensibilidade cruzada.
 - Alergenicidade cruzada relatada em 1 de 26 pacientes relatados em uma série de casos: [J Antimicrob Chemother 2021; 76: 2741](#)
 - Recomenda-se cautela no uso deste agente em pacientes com reações de hipersensibilidade conhecidas a outros beta-lactâmicos.

- Uma versão inalatória está disponível para uso com um nebulizador específico para tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.
- Usado em combinação com ceftazidima-avibactam vs. Enterobacterales produtoras de metalo-beta-lactamase: [Clin Infect Dis. 2021;72:1871](#).

Dose Adulto

Infecção do trato urinário	0,5-1 g IV a cada 8-12h
Infecção sistêmica (gravidade moderada)	1-2 g IV a cada 8-12h
Infecção sistêmica (grave ou com risco de vida)	2 g IV a cada 6-8h
Fibrose cística com <i>P. aeruginosa</i>	Nebulizado: 75 mg 3 vezes ao dia por 28 dias

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	90-120 mg/kg/dia, dividido a cada 6-8h (máximo de 8 g/dia)
-----------------	--

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	2 / 6-8
Dose de Referência (Função Renal Normal)	2 g IV q6-8h
CrCl \geq 30	2 g q6-8h
CrCl 10 a <30	2 g a cada 12h
CrCl <10	2 g a cada 24h (Agentes Antimicrobianos Chemother 2018;62:e01066-18)
hemodiálise	2 g a cada 24 horas (após a diálise nos dias de diálise) (Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01066-18)
CAPD	2 g a cada 24h
CRRT	2 g a cada 12h (Farmacoterapia 2009;29:562)

Efeitos adversos

- Aztreonam nebulizado: segurança e eficácia desconhecidas
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (<1%), flebite local (4%), febre (2%), erupção cutânea (2%), anafilaxia, doença do soro, Coombs positivo (raro), neutropenia, eosinofilia (8%), trombocitopenia, aumento de PT/PTT (raro), náusea/vômito (raro), diarreia (rara), colite por *C. difficile*, aumento de testes da função hepática (2%), dor de cabeça, confusão, convulsões, disritmias.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- **Apenas antibiótico beta-lactâmico sem atividade vs bactérias gram-positivas.**
- Nenhuma atividade vs bactérias anaeróbias.
- Com exceção de ceftazidima e cefiderocol que possuem radicais laterais R-1 idênticas, não há alergenicidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos.
- Estável na presença de metalo beta-lactamases Ambler classe B (carbapenemases) produzidas por bactérias gram-negativas multirresistentes. Infelizmente, as mesmas bactérias geralmente também produzem beta-lactamases de espectro estendido que inativam o aztreonam.

Farmacologia

Classe	Monobactam
Índice PK/PD	Tempo acima do MIC
Preparação Farmacêutica	injeção
Gravidez Categoria	B

○

Principais interações medicamentosas

- Sem interações significativas.

Amicacina

Uso e Dosagem

- A amicacina é um aminoglicosídeo semissintético usado para tratar infecções causadas por bacilos gram-negativos aeróbicos, incluindo *P. aeruginosa* e micobactérias suscetíveis.
- Risco potencial de toxicidade coclear, renal e vestibular.
- Dosagem na obesidade: consulte Outros ajustes abaixo.

Dose Adulto

Dose Diária Múltipla (MDD) Amicacina	7,5 mg/kg a cada 12h IV ou IM Pico alvo 15–30 µ g/mL, Vale 5–10 µ g/mL
Dose uma vez ao dia (OD) Amicacina	15 mg/kg a cada 24h IV ou IM Vale alvo <1 µ g/mL; Alvo de pico 56-64 µ g/mL
Endoftalmite	Solução salina intravítrea 0,4 mg/0,1 mL com Vancomicina

Intratecal /intraventricular	30 mg/ dia + sistêmico terapia
relacionado a DP peritonite	Intermitente: 2 mg/kg adicionados a uma troca por dia (intervalo mínimo de 6 horas) Contínuo (adicionar a todas as trocas): dose de ataque 25 mg/L, dose de manutenção 12 mg/L
<i>tuberculose</i>	15 mg/kg IV ou IM (max 1 g) uma vez ao dia 5-7x/semana 15 mg/kg IV ou IM 3x/semana após a conversão da cultura
<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>	10-15 mg/kg IV diariamente com Cefoxitina
Inalação de lipossomas de amicacina (MAC refratário , opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes)	590 mg a cada 24 horas usando o sistema de nebulização Lamira (como parte de um regime de combinação)

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	15-20 mg/kg/dia (uma vez ao dia) 15-22,5 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)
-----------------	--

Ajuste Renal

- Ajustes de dose para dosagem diária múltipla tradicional:**

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	2-3 / 30-70
Dose de Referência Função Renal Normal	7,5 mg/kg a cada 12 horas ou 15 mg/kg uma vez ao dia
CrCl > 50-90	7,5 mg/kg a cada 12h
CrCl 10-50	7,5 mg/kg a cada 24h
CrCl < 10	7,5 mg/kg q48h
hemodiálise	Além de 7,5 mg/kg a cada 48 horas, administre 50% da dose normal para função renal (3,75 mg/kg) AD. Se a dose a cada 48h estiver prevista para um dia de diálise, administre a dose de 7,5 mg/kg antes da diálise e a dose extra de 3,75 mg/kg após a diálise. Periodicamente Verifica pico e cocho sérum níveis .
CAPD	Peritonite em DP: ver Dosagem para Adultos acima
CRRT	7,5 mg/kg a cada 24h

- Ajustes para dosagem única diária.** O intervalo de dosagem inicial depende do CrCl estimado. Use isso gráfico.

CrCl (mL/min)	Inicial dosagem intervalo
≥60	a cada 24h
40-59	q36h
20-39	q48h

≤20	Monitore, redose quando conc <1 µg/mL
-----	---------------------------------------

- Meça a concentração do fármaco 6-14 horas após uma dose e, em seguida, confirme o intervalo de dosagem correto usando o nomograma de Hartford abaixo ([Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650](#)). Nomograma válido apenas para dose de 7 mg/kg, portanto, certifique-se de dimensionar adequadamente:

Outro ajuste

- Dosagem de obesidade (IMC >30 kg/m²): use o **peso corporal ajustado** .
 - BW ajustado = BW ideal + 0,4 x (BW real – BW ideal)

Efeitos Adversos

- Toxicidade risco :
 - Todos os aminoglicosídeos têm potencial para causar necrose tubular e insuficiência renal, surdez devido à toxicidade coclear, vertigem devido a danos aos órgãos vestibulares e, raramente, bloqueio neuromuscular.
 - O risco de nefrotoxicidade aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, vancomicina, anfotericina B e radiocontraste.
 - penicilinas antipseudomonas concomitantes e talvez com o método de dosagem única diária (especialmente se a função renal basal estiver normal).
- NOTA: Não existe um método conhecido para eliminar o risco de nefro /ototoxicidade por aminoglicosídeos. O tratamento adequado tenta ↓ a % de risco. Os dados de ensaios clínicos de aminoglicosídeos OD foram amplamente revisados por meta-análise ([Clin Infect Dis 24:816, 1997](#)). Níveis séricos: Colete o nível sérico máximo (PSL) exatamente 1 hora após o início da infusão da 3ª dose. Em pacientes criticamente enfermos, coletar PSL após a 1ª dose, pois o volume de distribuição e a função renal podem mudar rapidamente. Outros métodos de dosagem e referências: Para 7 mg/kg/dia de [gentamicina uma vez ao dia](#) — método do Hartford Hospital (pode subdosar se a dose <7 mg/kg/dia), consulte [Antimicrob Agents Chemother 39:650, 1995](#) .
- Em geral, os mesmos fatores influenciam o risco de ototoxicidade.
- Outros efeitos adversos: erupção cutânea, ↑ BUN/creatinina (5-25%), vestibular (4-6%).
- Um em cada 500 pacientes (Europa) tem mutação mitocondrial que prediz toxicidade coclear ([NEJM 360:640, 2009](#) & [NEJM 360:642, 2009](#)). O suplemento de aspirina (3 g/dia) atenuou o risco de lesão coclear da Gentamicina ([NEJM 354:1856, 2006](#)).
- **Aviso de caixa preta para suspensão de inalação de lipossomas** : Aumento do risco de **reações adversas respiratórias**, incluindo pneumonite de hipersensibilidade, hemoptise, broncoespasmo e exacerbação de doença pulmonar subjacente que levou à hospitalização em alguns casos.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Nocardia sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *C. freundii*

- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. morgani*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Providência sp.*
- *Salmonela sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Classe	Aminoglicosídeo
Índice PK/PD	24 horas AUC/MIC
Preparação Farmacéutica	injeção lipossoma inalação suspender
Gravidez Categoria	D

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Anfotericina B	↑ nefrotoxicidade	Evitar co-administração
cisplatina	↑ nefrotoxicidade , ↑ ototoxicidade	Evitar co-administração
Ciclosporina	↑ nefrotoxicidade	Evitar co-administração
furosemida	↑ ototoxicidade	Monitor
Bloqueio neuromuscular agentes	↑ apneia ou respiratório paralisia	Monitor
AINEs	↑ nefrotoxicidade	Monitor
Radiográfico contraste	↑ nefrotoxicidade	Monitor
Vancomicina	↑ nefrotoxicidade	Evitar co-administração

Comentários

- Método alternativo de dosagem uma vez ao dia ([Antimicrob Agents Chemother 39:650, 1995](#)).
- Risco hereditário de toxicidade coclear ([N Engl J Med 360:640, 2009](#) ; [N Engl J Med 360:642, 2009](#)).

Gentamicina

Uso e Dosagem

- A gentamicina é um aminoglicosídeo que é ativo contra uma ampla variedade de bactérias gram-negativas, incluindo *P. aeruginosa* , e geralmente fornece morte sinérgica contra certos cocos gram-positivos.
- Existem efeitos adversos significativos, incluindo nefrotoxicidade, toxicidade coclear e toxicidade vestibular. Ver efeitos adversos , abaixo .

Dose Adulto

Dose Diária Múltipla	Carga de 2 mg/kg, depois 1,7-2 mg/kg a cada 8h. Pico alvo 4–10 µ g/mL, vale 1–2 µ g/mL
Dose diária única	5,1 mg/kg a cada 24 horas (7 mg/kg a cada 24 horas em caso de doença crítica). Ref : Antimicrobiano Agentes Quimioterapia 1995;39:650
Dose Intratecal	4-8 mg uma vez diariamente
Dose para peritonite relacionado a diálise peritoneal (DP)	Intermitente: 0,6 mg/kg adicionado a uma troca por dia (intervalo mínimo de 6 horas) Contínuo (adicionar a todas as trocas): dose de ataque 8 mg/L, dose de manutenção 4 mg/L

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	5-7 mg/kg/dia (uma vez ao dia) 2,5 mg/kg a cada 8h
-----------------	---

- Ajuste a dose para atingir a concentração mínima < 2 µ g/mL

Ajuste Renal

- Ajustes para gentamicina **de dose diária múltipla tradicional:**

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	2-3 / 30-70
Dose de Referência Função Renal Normal	1,7-2,0 mg/kg a cada 8h
CrCl > 50-90	1,7-2,0 mg/kg a cada 8h
CrCl 10-50	1,7-2,0 mg/kg q12-24h
CrCl < 10	1,7-2,0 mg/kg q48h

hemodiálise	Além de 1,7-2,0 mg/kg a cada 48 horas, administre 50% adicionais (0,85-1,0 mg/kg) da dose normal para a função renal após a diálise. Se a dose a cada 48h estiver prevista para um dia de diálise, administre a dose de 1,7-2,0 mg/kg antes da diálise e depois a dose extra após a diálise. Periodicamente Verifica pico e cocho sérum níveis .
CAPD	Peritonite em DP: ver Dosagem para Adultos acima
CRRT	1,7-2,0 mg/kg a cada 24h
TRENÓ	6 mg/kg IV a cada 48h começando 30 min antes do início do SLEDD (Antimicrobiano Agentes Chemother 54:3635, 2010)

- **Ajustes para dosagem única diária.** O intervalo de dosagem inicial depende do CrCl estimado. Use isso gráfico :

CrCl (mL/min)	Inicial dosagem intervalo
≥60	a cada 24h
40-59	q36h
20-39	q48h
≤20	Monitore, redose quando conc <1 µg/mL

- Dosagem de obesidade (IMC >30 kg/m²): use o **peso corporal ajustado** .
 - BW ajustado = BW ideal + 0,4 x (BW real – BW ideal)
 - Calculadora de IMC, BSA, IBW e BW ajustado

Efeitos Adversos

- A gentamicina, como todos os aminoglicosídeos, tem potencial para causar necrose tubular proximal renal e insuficiência renal, surdez devido à toxicidade coclear, vertigem devido a danos aos órgãos vestibulares e, raramente, bloqueio neuromuscular.
- A toxicidade requer acúmulo gradual da droga. A terapia com aminoglicosídeos por <3 dias não está associada ao aumento do risco de lesão renal aguda ([Antimicrob Agents Chemother 58:7468, 2014](#)).
- **Nefrotoxicidade:** O risco de nefrotoxicidade da gentamicina aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, vancomicina, anfó B, radiocontraste.
 - O risco de nefrotoxicidade diminuiu com a penicilina antipseudomonal concomitante e talvez com o método de dosagem única diária (especialmente se a função renal basal estiver normal).
 - Em geral, os mesmos fatores influenciam o risco de ototoxicidade.
 - NOTA: Não existe um método conhecido para eliminar o risco de nefro/ototoxicidade por aminoglicosídeos. O tratamento adequado tenta diminuir a % de risco. Os dados de ensaios clínicos de aminoglicosídeos OD foram amplamente revisados por meta-análise ([Clin Infect Dis 24:816, 1997](#)). Níveis séricos: Colete o nível sérico máximo (PSL) exatamente 1 hora após o início da infusão da 3ª dose. Em pacientes criticamente enfermos, verifique o PSL após a 1ª dose, pois o volume de distribuição e a função renal podem mudar rapidamente. Outros métodos de dosagem e referências: Para 7 mg/kg/dia de gentamicina uma vez ao dia — método do Hartford Hospital (pode subdosar se a dose <7 mg/kg/dia), consulte [Antimicrob Agents Chemother 39:650, 1995](#) .
- **Coclear Toxicidade :**
 - O dano inicial é nas células ciliadas de alta frequência. Portanto, pode não ser apreciado pelo paciente.
 - Um em cada 500 pacientes (Europa) tem mutação mitocondrial que prediz toxicidade coclear ([N Engl J Med 360:640, 2009](#) & [N Engl J Med 360:642, 2009](#)).
 - Suplemento de aspirina (3 g/dia) atenuou o risco de lesão coclear de Gentamicina ([N Engl J Med 354:1856, 2006](#)).

- **Toxicidade vestibular:** revisão da ototoxicidade: [Med J Aust 196:701, 2012.](#)
 - Pode ser mais comum do que a perda auditiva, mas não é reconhecida, pois é mais frequentemente bilateral e simétrica. Vertigem se lesão unilateral; desequilíbrio e oscilopsia com movimentação cefálica quando bilateral. Se acamado, sem sintomas até tentando para andar.
 - Não relacionado com a dose ou duração da terapia. Suspeita de predisposição genética, mas ainda não identificada.
 - Revisão de ototoxicidade: [Med J Australia 196:701, 2012.](#)

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Bartonella sp.*
- *F. tularensis*
- *Y. pestis*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Brucella sp.*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *K. granulomatis*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. organii*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Classe	Aminoglicosídeo
Índice PK/PD	24 horas AUC/MIC
Gravidez Categoria	D

Droga Principal Interações

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Anfotericina B	↑ nefrotoxicidade	Evitar co-administração
cisplatina	↑ nefrotoxicidade , ↑ ototoxicidade	Evitar co-administração
Ciclosporina	↑ nefrotoxicidade	Evitar co-administração
furosemida	↑ ototoxicidade	Monitor
Bloqueio neuromuscular agentes	↑ apneia ou respiratório paralisia	Monitor
AINEs	↑ nefrotoxicidade	Monitor
Radiográfico contraste	↑ nefrotoxicidade	Monitor
Vancomicina	↑ nefrotoxicidade	Evitar co-administração

Comentários

- Embora "ativo" contra muitos *Staphylococcus. aureus* , a gentamicina não é usada como agente anti-estafilocócico primário devido à toxicidade e surgimento de resistência.

Ciprofloxacina

Uso e Dosagem

- A ciprofloxacina é a fluoroquinolona de maior potência em relação aos bacilos gram-negativos aeróbios.
- A ciprofloxacina é frequentemente usada para tratar infecções do trato urinário, infecções ósseas e articulares e diarreia infecciosa causada por organismos suscetíveis.
- Frequentemente usado em combinação com Metronidazol para tratar infecções intra-abdominais, ou combinado com uma penicilina de espectro estendido em pacientes neutropênicos febris.
- Usado no tratamento e pós-exposição ao *Bacillus anthracis* (antraz) por inalação.
- Consulte [Fluoroquinolonas, Visão geral](#) para problemas de toda a classe, incluindo uso, mecanismos de resistência, efeitos adversos, farmacologia.
- O uso pediátrico de Ciprofloxacina é limitado a certas indicações em crianças <16 anos devido ao potencial de lesão da cartilagem articular.
- A administração concomitante com alimentação enteral (EF) pode diminuir tanto a AUC quanto a C_{max}, relacionada à quelação por cátions divalentes. Os dados da literatura divergem sobre quanto tempo a FE deve ser mantida durante a administração do ciprofloxacina.

- Revisão recente sugere manter EF por 1 hora antes a 2 horas após a administração ([J Oncol Pharm Pract 2022 dez 26 \[online antes da impressão\]](#)).
- Risco na gravidez e segurança na lactação:
- **Cuidado: inúmeras interações medicamentosas (veja a tabela abaixo, não inclui tudo).**

Dose Adulto

Oral (não XR)	250-750 mg vo a cada 12h
Oral (XR)	Cistite: 500 mg voa cada 24h x3 dias ITU complicada, pielonefrite: 1 gvoa cada 24h x7-14 dias
intravenoso	200-400 mg IV a cada 8-12h

Dose pediátrica

Oral	20-40 mg/kg/dia (dividido a cada 12h), máximo de 1,5 g/dia
intravenoso	20-30 mg/kg/dia (dividido a cada 12h), máximo de 1,2 g/dia
PEP meningocócica (idade ≥1 mês)	20 mg/kg (máx. 500 mg)vox1 dose

Ajuste Renal

- Referência: informações de prescrição do fabricante.

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	3-4 / 6-9
CrCl >50	Oral: 250-750 mg a cada 12h Oral XR (cistite) 500 mg a cada 24h XR oral (ITU comp, piel): 1 g a cada 24h IV: 200-400 mg a cada 8-12h
CrCl 30-50	Oral: 250-500 a cada 12h XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h XR oral (ITU comp, piel): 1 g a cada 24h IV: 200-400 mg a cada 8-12h
CrCl 5-29	Oral: 500-750 mg a cada 24h XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h XR oral (ITU comp, piel): 500 mg a cada 24h IV: 200-400 mg q18-24h
hemodiálise (Dar AD nos dias de diálise)	Oral: 250-500 mg a cada 24h Oral XR (cistite) 500 mg a cada 24h XR oral (ITU comp, piel): 500 mg a cada 24h IV: 200-400 mg a cada 24h
CAPD	Oral: 250-500 mg a cada 24h XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h XR oral (ITU comp, piel): 500 mg a cada 24h IV: 200-400 mg a cada 24h
CRRT	Oral: 250-500 mg a cada 12h XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h XR oral (ITU comp, piel): Sem dados IV: 200-400 mg a cada 12h

Efeitos adversos

- Qualquer uma das fluoroquinolonas pode exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia gravis.
- Em estudo randomizado de pacientes críticos, uso de Ciprofloxacino associado à redução da contagem absoluta de plaquetas, $p = 0,0005$: [PLoS 8\(11\):e81477, 2013](#). Acredita-se que a trombocitopenia seja devida à trombocitopenia imune induzida por drogas: [J Thrombosis & Haemostasis 11:169, 2012](#).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *F. tularensis*
- *H. ducreyi*
- *K. granulomatis*
- *Legionella sp.*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *Brucella sp.*
- *C. burnetii*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Chlamydophila sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. morgani*
- *M. pneumoniae*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Providência sp.*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *V. cólera*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*
- *Y. pestis*

Farmacologia

Classe	Fluoroquinolona
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Efeito do alimento	Todas as preparações: tomar com ou sem alimentos (sem produtos lácteos)

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Antiácidos (Al, Ca, Mg)	↓ciprofloxacino	Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois
Antiarrítmicos (Classe IA/III)	↑Intervalo QT	Evite a coadministração
Cafeína	↑cafeína	Monitore, ajuste a dosagem
Suplementos de cálcio	↓ciprofloxacino	Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois
Clozapina	↑clozapina	Monitore, ajuste a dosagem
Ciclosporina	↑ciclosporina	Monitore, ajuste a dosagem
didanosina	↓ciprofloxacina	Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois
Duloxetina	↑duloxetina	Monitorar ou evitar
Insulina	↑↓ glicemia	Monitor
suplementos de ferro	↓ciprofloxacino	Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois
Metotrexato	↑metotrexato	Monitorar ou evitar
AINEs	↑risco de estimulação/convulsões do SNC	Monitorar ou evitar
Hipoglicemiantes orais	↑↓ glicemia	Monitor
fenitoína	↑↓ fenitoína	Monitore, ajuste a dosagem
Probenecida	↑ciprofloxacina	Monitorar ou evitar
Ropinirol	↑ropinirol	Monitore, ajuste a dosagem
Sildenafil	↑sildenafil	Monitor
Sucralfato	↓ciprofloxacina	Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois
Teofilina	↑teofilina	Monitorar ou evitar
tizanidina	↑tizanidina	Contra-indicado
Varfarina	↑varfarina, ↑INR	Monitorar INR, ajustar dosagem
Zinco	↓ciprofloxacina	Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois

Comentários

- A ciprofloxacina é usada como terapia de segunda linha para *M. tuberculosis*, mas não é aprovada pela FDA para esta indicação. Níveis séricos desejados de Ciprofloxacina 4–6 µg /mL, requer dose média de

800 mg. Taxas de descontinuação 6–7%. A droga é bem tolerada ([Am J Respir Crit Care Med 151:2006, 1995](#)). *M. tuberculosis* resistente a fluoroquinolonas ([Lancet 345:1148, 1995](#)).

Levofloxacin

Uso e Dosagem

- A levofloxacin é uma fluoroquinolona com amplo espectro de atividade que inclui patógenos respiratórios e entéricos.
- A levofloxacin é o enantiômero "L" da ofloxacin.
- Não é mais usado no tratamento de infecções gonocócicas devido aos altos níveis de resistência.

Dose Adulto

Dose habitual	250-750 mg po/IV a cada 24h (depende da indicação) Para a maioria das indicações, em pacientes com função renal normal, a dose de 750 mg é preferida. Para terapia oral, evitar a exposição concomitante a cátions multivalentes (Ca, Fe, Al, Mg, Zn) em produtos lácteos, polivitamínicos e antiácidos. cátions quelato a medicamento e evita absorção .
---------------	---

Dose pediátrica

- Idade > 28 dias: 16-20 mg/kg/dia (dividido a cada 12h) (máximo de 750 mg/dia)

Ajuste Renal

- Aqui fornecemos ajustes de dosagem com base na equação de Cockcroft-Gault.
- Para ajustes detalhados de PK/PD usando a equação epidemiológica da doença renal crônica para estimar a TFG, consulte: [Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e02134-16](#)

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	7/76
Dose de Referência Função Renal Normal	750 mg vo/IV a cada 24h
CrCl > 50-90	750 mg a cada 24h
CrCl 20-49	750 q48h
CrCl < 20	750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas
hemodiálise	750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas
CAPD	750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas
CRRT	750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas

Outro ajuste

- Obesidade
 - **Nenhum ajuste de dose pode ser necessário.** Exemplo : 750 mg vo/IV a cada 24h
 - Dados de 13 pacientes obesos; a variabilidade nos achados do estudo torna a conclusão incerta. Refs: [Antimicrob Ag Chemother 55:3240, 2011](#); [J Antimicrob Chemother 66:1653, 2011](#). Um estudo farmacocinético recente (que requer validação clínica) em pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² sugere que doses mais altas podem ser necessárias para alcançar uma exposição adequada ao medicamento ([Clin Pharmacokinet 53:753, 2014](#)).

Efeitos Adversos

- Tratamento geral interrompido devido a efeitos adversos: 4,3%.
- Outros: febre (rara), erupção cutânea (2%), fotossensibilidade, anafilaxia, doença do soro, eosinofilia, trombocitopenia (rara), náusea (7%), vômito (2%), diarreia (5%), colite *por C. difficile* (raro), insuficiência hepática, tonturas/tontura (2%), dor de cabeça (2%), confusão (raro), disritmia (raro).
- Miastenia gravis: qualquer FQ pode exacerbar a fraqueza muscular em pacientes com miastenia gravis.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *C. trachomatis*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Legionella sp.*
- *M. pneumoniae*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *C. burnetii*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Chlamydophila sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *H. ducreyi*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. organii*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*

- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonela sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. pneumoniae*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*
- *S. viridans*

Farmacologia

Classe	Fluoroquinolona
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Gravidez Categoria	C

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito sobre conc (ou outro)	Gestão sugerida
Antiácidos (Al, Ca, Mg)	↓ levofloxacino	Dê 2 horas de intervalo
Antiarrítmicos (Classe IA/III)	Intervalo QT	Evitar co-administração
Cálcio suplementos	↓ levofloxacino	Dê 2 horas de intervalo
didanosina	↓ levofloxacino	Dê 2 horas de intervalo
Insulina	↑ ↓ glicemia	Monitor
suplementos de ferro	↓ levofloxacino	Dê 2 horas de intervalo
AINEs	↑risco de estimulação/convulsões do SNC	Monitorar ou evitar
Hipoglicemiantes orais	↑ ↓ glicemia	Monitor
Sucralfato	↓ levofloxacina	Dê 2 horas de intervalo
Varfarina	↑INR	Monitorar INR, ajustar dosagem
Zinco	↓ levofloxacino	Dê 2 horas de intervalo

Moxifloxacina

Uso e Dosagem

- A moxifloxacina é uma fluoroquinolona (FQ) com amplo espectro de atividade que inclui patógenos respiratórios e entéricos.
- A moxifloxacina é a mais ativa das FQs atuais contra patógenos entéricos anaeróbicos. Alto nível de atividade vs. 87% de patógenos anaeróbicos isolados de pacientes com peritonite ([Clin Infect Dis 53:1074, 2011](#)).
- Não é mais considerado para o tratamento de *N. gonorrhoeae* devido à resistência do organismo. O CDC não recomenda mais FQs para terapia de primeira linha de infecções gonocócicas ([MMWR 56:332, 2007](#) ; [J Antimicrob Chemother 58:587, 2006](#) ; [Clin Infect Dis 40:188, 2005](#) ; [Ann Intern Med 147:81, 2007](#)).
- Usado como terapia de segunda linha para *M. tuberculosis* , mas a indicação não é aprovada pela FDA. A administração concomitante de rifampicina reduz os níveis séricos de moxifloxacina ([Clin Infect Dis 45:1001, 2007](#)).
- Uso na gravidez e lactação:
 - Categoria C.
 - Consulte Tabela .

Dose Adulto

Dose habitual	400 mg po/IV a cada 24h Para terapia oral, evite antiácidos concomitantes, suplementos de ferro, polivitamínicos e laticínios, pois os cátions multivalentes (por exemplo, Fe, Mg, Ca, Al, Zn) podem quelar o medicamento e impedir a absorção. Não há necessidade de aumentar a dose para pacientes com obesidade mórbida (IMC 43-58) (J Antimicrob Chemother 66:2330, 2011)
Colírio	Solução oftálmica disponível

Dose pediátrica

- Não aprovado para uso pediátrico.

Ajuste Renal

- Nenhum

Ajuste Hepático

- Nenhum

Outro ajuste

- Obesidade: Não é necessário ajuste de dose. Dados de 12 pacientes obesos submetidos ao bypass gástrico. Ref: [J Antimicrob Chemother 66:2330, 2011](#) .

Efeitos adversos

- A terapia geral parou devido a efeitos adversos em 3,8%.
- Outros: erupção cutânea (rara), fotossensibilidade (rara), náusea (7%), vômito (2%), dor de cabeça (2%), confusão (rara), arritmias.
- Qualquer um dos FQs pode exacerbar a fraqueza muscular em pacientes com miastenia gravis.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *H. influenzae*
- *Legionella sp.*
- *M. pneumoniae*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *C. burnetii*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *C. trachomatis*
- *Chlamydophila sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. pneumoniae*
- *S. viridans*
- *Y. enterocolitica*

Farmacologia

Classe	Fluoroquinolona
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Efeito do alimento ¹	Tome com ou sem comida

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Antiácidos (Al, Ca, Mg)	↓moxifloxacina	Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois
Antiarrítmicos (Classe IA/III)	↑Intervalo QT	Evite a coadministração
Suplementos de cálcio	↓moxifloxacina	Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois
Delamanid	↑Intervalo QT	Evite a coadministração
didanosina	↓moxifloxacina	Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois
suplementos de ferro	↓moxifloxacina	Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois
Insulina	↑↓glicemia	Monitor
Hipoglicemiantes orais	↑↓glicemia	Monitor
Osimertinibe	↑Intervalo QT, TdP (BMC Pulm Med 2020;20:181)	Evite a coadministração
Rifampicina	↓moxifloxacino (Clin Infect Dis 45:1001, 2007)	Monitore, ajuste a dosagem
Varfarina	↑varfarina (↑INR)	Monitorar INR, ajustar dosagem
Zinco	↓moxifloxacino	Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois

Vancomicina

Uso e Dosagem

- A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo mais frequentemente usado na forma parenteral para tratamento empírico ou específico de infecções por *Staphylococcus aureus* (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) resistentes à meticilina. No caso de alergia à penicilina, também pode ser usado para *Staphylococcus aureus* suscetível. A formulação oral é a terapia preferida para colite grave por *C. difficile*.
- **Resistência à vancomicina.**
 - MIC ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ é uma indicação de populações resistentes à vancomicina. Considerar alternativo terapia ([antimicrobianos Agts Chemother 60:2601, 2016](#))
- **Diretrizes de dosagem.**
 - As diretrizes de várias sociedades (ASHP, IDSA, PIDS, SIDP) que recomendam a **dosagem de AUC₂₄** (área sob a concentração sérica versus curva de tempo por 24 horas) para infecções graves por MRSA foram publicadas em maio de 2020: [Am J Health Sys Pharm 2020, 77: 835](#) ;
 - Veja também [Clin Infect Dis 2020, 70:1536](#) ; [Clin Infect Dis 2020, 70:1546](#) (editorial). De vários métodos , consulte abaixo .

- Discussão abrangente sobre "pró" e "contra": [Clin Infect Dis 2021; 72:1497 e 1502](#)
- Resultados aprimorados com monitoramento de AUC₂₄ em infecções complicadas de pele e tecidos moles devido a MRSA ([Clin Infect Dis 2021; 73:e4560](#)).
- A dosagem baseada em concentrações mínimas de 15-20 µg/mL foi amplamente utilizada no passado, mas agora é um método menos preferido ([Am J Health Sys Pharm 66:82, 2009](#) ; [Clin Infect Dis 49:325, 2009](#) ; [Clin Infect Dis 52:e18, 2011](#))
- Pediatria: Uso de AUC₂₄ mais próximo de 400 µg /mL adequado para a maioria das infecções fora do SNC em lactentes e crianças mais velhas com função renal normal. [Clin Infect Dis](#) 13 de julho de 2020
- Inicial vs. subsequente dosagem
 - As doses iniciais são baseadas no **peso corporal real** , incluindo pacientes obesos.
 - As doses subsequentes devem ser ajustadas, conforme necessário, para atingir **os níveis séricos alvo de AUC₂₄ de 400-600 µg/mL x h** .

Métodos de cálculo de AUC₂₄

Método	Prós	Contra	Comentários
Equações trapezoidais (ver calculadora de dosagem AUC de vancomicina)	Equações log-lineares usadas para calcular picos e vales verdadeiros com base nos níveis de pico e vale medidos	O estado estacionário deve ser alcançado; 2 medições necessárias: pico e vale	Uma vez determinada a AUC ₂₄ para a dose e o intervalo específicos, o ajuste da dose e do intervalo para as doses subsequentes é proporcional à razão. Ver Fundamentos de dosagem de AUC e cálculos
cocho nível	sem cálculo requeridos	Proxy pobre para AUC ₂₄ ; alvo pode ser alcançado com difícil < 15	Preferido para meningite, infecções do SNC; função renal instável; doenças com alvo através de 10-15
Bayesiano	O cálculo pode ser baseado em nível único, incluindo estado pré-estacionário. Adaptável para fisiológico mudanças	Software tende a ser caro	Pode trabalhar com nível único, mas melhores resultados com medições de pico e vale
Contínuo infusão	Cálculo simples baseado em 1-2 níveis aleatórios	Requer uso em tempo integral de linha IV dedicada	AUC ₂₄ = nível de estado estacionário x 24

Falha no Tratamento

- Independentemente de MIC vs MRSA, se as hemoculturas permanecerem positivas por 2-3 dias com evidência clínica de "sepsis" contínua e sem abscessos não drenados, considere o paciente uma falha no tratamento com Vancomicina. Em estudo retrospectivo de pacientes com bacteremia por MRSA, correlação da falha do tratamento com vancomicina com níveis mínimos de vancomicina < 15 µg/mL e MIC > 1 µg/mL ([Clin Infect Dis 52:975, 2011](#)).

Dose Adulto

- **Formulação IV - Intermitente dosagem**
 - **Níveis séricos alvo de AUC₂₄ de 400-600 µg/mL x h**
 - **Aguarde de 24 a 48 horas para atingir o estado de equilíbrio e, em seguida, meça os níveis séricos máximos e mínimos**
 - **Usar calculadora de dosagem AUC de vancomicina (para notas explicativas e fórmulas, consulte Fundamentos e cálculos de dosagem AUC) para:**
 - **Calcule a AUC₂₄ inicial com base nos níveis de pico e vale medidos**

- **Ajustar dose ou intervalo para doses subsequentes**
 - Dose de carregamento :
 - Para infecção grave, doença crítica, infusão intermitente ou contínua
 - Encurta o tempo para atingir o nível sérico de estado estacionário
 - **20-30 mg/kg IV (com base no peso corporal real) infundido a uma taxa de 10-15 mg/min (máximo de 3 g)**
 - Dose de manutenção
 - **15-20 mg/kg IV durante 60 min a cada 8-12h ajustado para atingir o alvo AUC₂₄ de 400-600 µg/mL x h**
 - Dosagem intermitente: Iniciar a primeira dose de manutenção no final do primeiro intervalo de dosagem
 - Infusão contínua: Iniciar a dosagem de manutenção imediatamente após a conclusão da infusão da dose de ataque
 - Mórbito obesidade
 - Consulte "Outros ajustes " abaixo
- **Formulação IV - Contínua infusão**
 - Dose de ataque: 15-20 mg/kg (taxa de infusão 10-15 mg/min)
 - Dose de infusão contínua: 30-40 mg/kg (até 60 mg/kg) durante 24 horas diariamente
 - Inicie a infusão contínua imediatamente após a conclusão da infusão da dose de ataque
 - Obesidade mórbida: dados inadequados sobre infusão contínua nesta população
- **Formulação IV - Intratecal dosagem**
 - Adulto : 10-20 mg/ dia
 - A concentração alvo do LCR é 10-20 µ g/mL
- **Dosagem de Formulação Oral (vo) :**
 - 125 mg vo a cada 6 horas x 10 dias para colite por *C. difficile* (terapia intravenosa ineficaz).
 - 500 mg a 2 gvdiariamente (dividido a cada 6-8h) para enterocolite estafilocócica.
 - A vancomicina oral está disponível em cápsulas ou pó para solução oral (Firvanq). Os kits de solução oral contêm um frasco de Vancomicina em pó (3,75 g, 7,5 g ou 15 g) e um frasco de diluente com sabor de uva. A droga é reconstituída a uma concentração de 25 mg/mL (150 mL ou 300 mL) ou 50 mg/mL (150 mL ou 300 mL).
 - Refrigere os kits de solução oral antes e depois da reconstituição. Descarte a solução reconstituída após 14 dias.
 - Diferencial de custo: genérico é aproximadamente 1/6 do custo do produto de marca
 - A composição da solução oral usando a formulação IV **não é recomendada** , exceto em raras circunstâncias, como alergia a um ingrediente do produto aprovado. Se composição é necessário :
 - 20 estéril) + (0,2 g de sacarina sódica) + (0,05 g de pó de estévia) + (40 mg de glicerina) + xarope de cereja suficiente para produzir 100 mL.
 - A concentração final de Vancomicina é de 50 mg/ mL e a dose é de 125 mg/2,5 mL a cada 6 horas

Dose pediátrica

- Idade > 28 dias
- **Níveis séricos alvo de AUC₂₄ de 400-600 µg/mL x h**
- **Dosagem IV**
 - 60-80 mg/kg IV divididos 3-4 vezes ao dia para atingir o alvo preferido de AUC₂₄ 400-600 µg /mL x h (consulte; a alternativa é de 10-15 µ g/mL, mas o direcionamento AUC é o preferido.
 - Nota: a dosagem tradicional de 45-60 mg/kg/dia frequentemente não atinge a AUC alvo em lactentes nascidos a termo e crianças mais velhas com função renal normal. O uso de AUC₂₄ mais próximo de 400 µg /mL é adequado para a maioria das infecções fora do SNC. [Clin Infectar Dis 13 de julho de 2020](#)

Ajuste Renal

- Na insuficiência renal, use o ensaio EMIT para medir os níveis. Os níveis de vancomicina são superestimados por RIA ou imunoensaio fluorescente.
- Novas membranas de hemodiálise aumentam a depuração da Vancomicina. **Verificar níveis**

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	6/200-250
CrCl >100	15-20 mg/kg a cada 8-12h
CrCl > 50 a 100	15-20 mg/kg a cada 12h
CrCl 20-49	15-20 mg/kg a cada 24h
CrCl <20	15-20 mg/kg q48h
hemodiálise	Ver abaixo de
CAPD	7,5 mg/kg q48-96h
CRRT (taxa de efluente 20-25 mL/kg/ h)	7,5-10 mg/kg a cada 12h (Am J Health Sys Pharm 2020;77:835)

- **Dosagem de hemodiálise** (com base nas diretrizes de consenso de 2020)
 - A tabela abaixo fornece a dosagem para hemodiálise três vezes por semana. A administração de uma dose de manutenção é recomendada a cada sessão de hemodiálise para assegurar concentrações séricas adequadas.
 - O momento da dose refere-se a se a dose de manutenção é administrada por via intradialítica ou após a diálise.
 - A permeabilidade refere-se à permeabilidade da membrana do dialisador (alta ou baixa).
 - LD = dose de carga (com base no peso corporal real).
 - MD = dose de manutenção (com base no peso corporal real).
 - Doses 25% maiores são sugeridas para o período intradialítico de 3 dias (por exemplo, de sexta a segunda).
 - A moderna hemodiálise de alto fluxo remove até 40% da vancomicina sérica.
 - Para monitoramento, meça as concentrações pré-diálise. A segmentação de 15-20 µg/mL deve atingir uma AUC de 400-600 nas 24 horas anteriores. Realize o monitoramento da concentração sérica pré-diálise pelo menos uma vez por semana.

Horário da dose	Permeabilidade	DL (mg/kg)	DM (mg/kg)
Depois de diálise	Baixo	25	7.5
Depois de diálise	Alto	25	10
intradialítico	Baixo	30	7,5-10
intradialítico	Alto	35	10-15

Outro ajuste

- Obesidade Dosagem :
 - Use **BW real** .

- Dose de ataque: 20-25 mg/kg (menor do que o recomendado anteriormente), máximo de 3 g.
- Dose de manutenção 15-20 mg/kg a cada 8-12h. Nenhuma dose única deve exceder 2 g.
- A dose diária geralmente não deve exceder 4,5 g.
- precoce e frequente da AUC₂₄ é recomendado, especialmente quando as doses empíricas excedem 4 g por dia.
- Diminuição do risco de LRA com monitoramento AUC₂₄ em comparação com o monitoramento mínimo em pacientes com IMC >30 ([Antimicrob Agents Chemother 2022; 66:e0088621](#)).
- depuração de creatinina (ClCr) para pacientes com obesidade mórbida , consulte também [Am J Health Sys Pharm 66:642, 2009](#).
- Consulte Ajustes de dosagem para obesidade para obter mais informações.
- **ECMO:**
 - Os efeitos da ECMO nos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina são conflitantes e pouco compreendidos. As alterações podem ser mínimas e **nenhum ajuste de dosagem padrão** parece razoável. No entanto, o TDM agressivo é recomendado para atingir as metas de eficácia e segurança. A infusão contínua pode diminuir as alterações farmacocinéticas. Refs: [Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e02408-20](#) ; [J Clin Pharm Ther 2020;45:1066](#) ; [Clin Pharmacokinet 2020;59:1575](#) .
 - Para obter mais informações, consulte Ajuste de dosagem de medicamentos ECMO.

Efeitos Adversos

- **Síndrome de liberação de histamina da vancomicina :**
 - Início agudo de pele eritemato-edematosa devido à liberação inespecífica de histamina dos mastócitos.
 - Não é um sinal de alergia, mas sim, associado à infusão rápida de vancomicina. Ver [Pediatrics Hospitalar 10:623, 2020](#) .
 - Também referido como reação de infusão de vancomicina, consulte [N Engl J Med 2021;384:1283](#) para discussão de mudanças na nomenclatura descritiva.
- **DRESS: Reação medicamentosa com eosinofilia e sinais/sintomas sistêmicos .**
 - Semelhante à síndrome de Stevens-Johnson, exceto sem envolvimento das membranas mucosas
 - Dos 314 pacientes que receberam semanas de vancomicina IV como pacientes ambulatoriais, 95 (30%) desenvolveram eosinofilia para uma taxa de risco de 1,66. Em comparação com outros antibióticos que causam eosinofilia, apenas o uso de vancomicina foi um prenúncio de erupção cutânea, lesão renal ou lesão [hepática & Clin Immunol 2015;136:1288,e1](#))
 - Pessoa positiva para HLA-A* 32:01 tem risco aumentado: Estimativa de 20% de incidência de DRESS em pts positivos para HLA-A* 32:01 e prevalência de positividade de 6,8% em populações europeias, estimativa de 1 de 70 pacientes tratados com Vanco para > 2 semanas desenvolverá DRESS ([J Allergy Clin Immunol 2019; 144: 183](#)). Devemos testar pacientes com planos de semanas de vancoterapia ?
- Febre medicamentosa
- Trombocitopenia imune induzida por drogas ([J Thrombosis & Haemostasis 11: 169, 2012](#))
 - Relato intrigante de uma relação linear de exposição-resposta entre a concentração mínima mais alta de vancomicina nos primeiros 7 dias de terapia e uma diminuição $\geq 50\%$ desde o valor basal na contagem de plaquetas. Confirmação necessário . Ref : [J Antimicrob Chemother 67:727, 2012](#) .
- Neutropenia induzida por drogas
- Dermatite bolhosa por IgA, ver [Clin Infect Dis 38:398 \(442-3\), 2004](#) ..
- 19% dos pacientes com mais de 53 anos de idade sofreram perda auditiva de alta frequência com terapia de alta dose de Vancomicina após uma média de 27 dias de terapia ([Antimicrob Agents Chemother 53:483, 2009](#)).
- **Dependente da dose Nefrotoxicidade**
 - O risco de lesão renal aguda reversível aumenta com a dose, duração e área da droga sob a curva concentração-tempo (Metanálise: [Clin Infect Dis 2019; 69:1881](#))
 - A terapia combinada de vancomicina com piperacilina-tazobactam aumenta o risco de nefrotoxicidade da vancomicina?

- Muitos estudos retrospectivos observacionais relataram um risco aumentado de lesão renal aguda em associação com a combinação de piperacilina-tazobactam e vancomicina em comparação com qualquer um dos medicamentos isoladamente ([Clin Infect Dis 2017;65:2137](#))
 - Nenhum risco aumentado relatado de LRA se a vancomicina for combinada com cefepima ou meropenem ([Antimicrob Agents Chemother 2018;62: e00264-18](#))
 - A nefrotoxicidade atribuível devido à vancomicina devido em parte a múltiplos fatores de confusão ([J Antimicrob Chemother 75:1031, 2020](#))
- Em praticamente todos os estudos pertinentes, os desfechos de lesão renal aguda utilizaram alterações na creatinina sérica como um marcador substituto para alterações na taxa de filtração glomerular
 - Em um modelo de rato de nefrotoxicidade por vancomicina, houve ausência de aumento da toxicidade com piperacilina/tazobactam concomitante. Em vez de alterações na creatinina sérica, foi utilizado um marcador específico de toxicidade tubular. Os autores especulam que o aumento da creatinina sérica com piperacilina/tazobactam é consequência da competição da piperacilina com a creatinina pela secreção tubular. Em suma, um marcador funcional e não tóxico. Consulte [J Antimicrobiano Chemother 75:1228, 2020](#) .

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *C. jeikeium*
- *E. faecalis (VS)*
- *S. aureus MRSA*
- *S. epidermidis (MR)*
- *Staphylococcus coag-negativo (MR)*
- *S. viridans*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Clostridium sp.*
- *P. acnes*
- *Peptoestreptococos*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Farmacologia

Classe	Glicopeptídeo
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM

Gravidez Categoria	C
-----------------------	---

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Outros nefrotóxicos agentes	↑ frequência de nefrotoxicidade	Monitorar ou evitar

Comentários

- Relacionado dosagem questões :
 - O efeito antibacteriano máximo da Vancomicina vs MRSA ocorre com a razão da área sob a curva de concentração da droga (AUC) para MIC de >400 ([Clin Infect Dis 42\(Supl 1\):S35, 2006](#) ; [Clin Infect Dis 52:975, 2011](#)).
 - Difícil ter certeza da MIC, pois a suscetibilidade *in vitro* varia de acordo com o método usado ([J Clin Micro 49:269, 2011](#)).
- Dependente da dose nefrotoxicidade :
 - Quanto maior a dose e maior a área sob a curva concentração-tempo, maior o risco de lesão renal aguda ([Clin Infect Dis 2019; 69:1881](#))
 - Para o papel da piperacilina concomitante, ver efeitos adversos acima.
- Se o paciente apresentar falha clínica na terapia com vancomicina, independentemente da relação MIC ou AUC/MIC, considere mudar para outro medicamento ativo versus MRSA: ou seja, ceftarolina , daptomicina , linezolida , telavancina.
 - Doses mais altas de Vancomicina estão associadas à nefrotoxicidade, mas a relação causal não foi comprovada devido a múltiplos fatores de confusão: choque clínico, vasopressores, drogas nefrotóxicas concomitantes, contraste radiográfico e outros ([Antimicrob Ag Chemother 52:1330, 2008](#) ; [Antimicrob Ag Chemother 55:3278, 2011](#) ; [Am J Med 123:182-e1, 2010](#)).

Teicoplanina

Uso e Dosagem

- A teicoplanina é um glicopeptídeo parenteral, semelhante à Vancomicina, disponível na Europa, Ásia-Pacífico e África.
- Em ensaios nos EUA, as doses necessárias para curar *S. aureus* foram tóxicas, sendo o evento adverso mais comum o desenvolvimento de trombocitopenia. Não licenciado para uso nos EUA
- Pode ser administrado por via intramuscular (max 400 mg em qualquer local).

Dose Adulto

Indicação	Carregando dose (IV/IM)	Dose de manutenção (IV/IM)
Infecção complicada de pele e tecidos moles, pneumonia, ITU complicada	6 mg/kg a cada 12h x3 doses Vale alvo (FPIA): >15 µg/mL (dia 3-5)	6 mg/kg a cada 24h Meta mínima (FPIA): >15 µg/mL (semanal)
Infecção óssea e articular	12 mg/kg a cada 12h x3-5 doses	12 mg/kg a cada 24h

	Vale alvo (FPIA): >20 µg/mL (dia 3-5)	Meta mínima (FPIA): >20 µg/mL (semanal)
Endocardite	12 mg/kg a cada 12h x3-5 doses Vale alvo (FPIA): 30-40 µg/mL (dia 3-5)	12 mg/kg a cada 24h Meta mínima (FPIA): >30 µg/mL (semanal)
infecção por <i>C. difficile</i>	Nenhum, consulte a manutenção	100-200 mg por via oral duas vezes ao dia x7-14 dias

- FPIA = Imunoensaio de Polarização de Fluorescência

Dose pediátrica

- Idade 0 a ≤ 2 meses: 16 mg/kg IV x 1 dose, depois 8 mg/kg IV a cada 24 horas
- Idade de 2 meses a 12 anos: 10 mg/kg IV a cada 12h x 3 doses, depois 6-10 mg/kg IV a cada 24h

Ajuste Renal

- Referência: EMC (<https://www.medicines.org.uk/emc/>)

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	70-100 / até 230
Dose de Referência (Função Renal Normal)	Veja acima (as doses de ataque e manutenção variam de acordo com a indicação)
CrCl 30-80	Carregue como de costume, então: Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q48h Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 48h
CrCl <30	Carregue como de costume, então: Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q72h Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 72h
hemodiálise	Carregue como de costume, então: Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q72h Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 72h (A teicoplanina não é removida por hemodiálise)
CAPD	Peritonite: consulte a página de dosagem intraperitoneal
CRRT	Carregue como de costume, então: Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q48h Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 48h

Efeitos adversos

- Hipersensibilidade: febre (a 3 mg/kg 2,2%, a 24 mg/kg 8,2%), reacções cutâneas (2,4%).
- Diminuição acentuada das plaquetas (dose alta ≥15 mg/kg/dia); anemia e neutropenia podem ocorrer.
- Síndrome do pescoço vermelho menos comum do que com Vancomicina.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *E. faecalis* (VS)
- *S. epidermidis* (MR)

- *Staphylococcus coag-neg (MR)*
- *Viridans Strep.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *C. jeikeium*
- *Clostridium sp.*
- *P. acnes*
- *Peptoestreptococos*
- *S. aureus MRSA*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Farmacologia

Classe	Glicopeptídeo
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Gravidez Categoria	B3 (Austrália)

Principais interações medicamentosas

- Tenha cautela em pacientes recebendo medicamentos nefrotóxicos ou ototóxicos concomitantemente, como aminoglicosídeos, anfotericina B, ciclosporina e furosemida.

Daptomicina

Uso e Dosagem

- A daptomicina é um novo lipopeptídeo eficaz no tratamento de organismos gram-positivos, por exemplo, *S. aureus*, enterococos e estreptococos. Ativo vs. MRSA e VRE.
- Aprovado (FDA) para infecções complicadas de pele e tecidos moles (cSSSI) causadas por cocos gram-positivos, *S. aureus* bacteremia e *Staphylococcus aureus* endocardite.
- **Não use para pneumonia primária: inativado por surfactante pulmonar**
- Formulação em pó (Daptomicina RF). Principais diferenças desta formulação vs. original:

- O pó não reconstituído pode ser armazenado à temperatura ambiente (a formulação original requer refrigeração).
 - Mais rápido e fácil de preparar a solução de injeção/infusão a partir do pó.
 - O diluente de reconstituição é água estéril, não solução salina normal.
 - A solução para injeção/perfusão reconstituída apresenta melhor estabilidade, tanto à temperatura ambiente como refrigerada.
 - Referência: [Drug Des Devel Ther 2018;12:1953](#).
 - A formulação original é compatível com solução salina normal e Ringer com lactato, mas não com diluente contendo dextrose. A formulação de RF é compatível com solução salina normal.
- Resistência:
 - Revisão: [J Antimicrob Chemother 2018;73:1](#)
 - Daptomicina resistência a *Staphylococcus aureus* pode ocorrer de novo, após ou durante a terapia com Vancomicina, ou após ou durante a terapia com Daptomicina ([N Engl J Med 355; 653, 2006](#); [Clin Infect Dis 50 \(Supl 1\):S10, 2010](#)).
 - Pelo menos um mecanismo é a adição de uma lisina à superfície celular com um aumento resultante na carga positiva que repele a Daptomicina carregada positivamente ([Antimicrob Agts Chemother 55:2018, 2011](#)).
 - Cepas de MRSA resistentes à daptomicina demonstram um efeito de "gangorra" com outras drogas selecionadas; As MICs para outras drogas (por exemplo, oxacilina) diminuem enquanto a MIC da daptomicina aumenta.
 - Terapia combinada:
 - MRSA resistente à daptomicina demonstrou atividade cida *in vitro* versus MRSA quando combinado com TMP/SMX ou B-lactama ([Antimicrob Agts Chemother 54:5187, 2010](#) ; [Antimicrob Agts Chemother 56:6192, 2012](#)).
 - Relatos de casos e pequenas séries mostram eliminação da bacteremia por MRSA e melhora clínica com a combinação de daptomicina e B-lactâmicos (nafcilina, ceftarolina) ou TMP/SMX ([Clin Infect Dis 53:158, 2011](#) , [Antimicrob Agts Chemother 56:5709, 2012](#) ; [Antimicrob Agts Chemother 56:5990, 2012](#)).
 - O estudo piloto de daptomicina + ceftarolina versus vancomicina foi interrompido prematuramente devido a um desequilíbrio de mortalidade em favor da combinação; numerosas questões de desenho e conduta do estudo foram levantadas; estudo prospectivo necessário ([Antimicrob Agts Chemother 63\(5\): e02483-18, 2019](#) ; [Antimicrob Agents Chemother. 2019 22 de outubro;63\(11\):e00900-19](#))

Dose Adulto

Dose de pele/tecidos moles	<ul style="list-style-type: none"> ● 4-6 mg/kg IV durante 2 minutos (bolus) ou 30 minutos (infusão) a cada 24h; ver Clin Infect Dis 2004; 38(12):1673 ; muitos recomendam 6mg/kg para todos os pacientes
Bacteremia/endocardite do lado direito	<ul style="list-style-type: none"> ● 8-12 mg/kg IV durante 2 minutos (bolus) ou 30 minutos (infusão) a cada 24h; <ul style="list-style-type: none"> ○ Nos estudos de fase 1, doses de até 12 mg/kg IV a cada 24 horas demonstraram ser seguras (Antimicrob Agts Chemother 2006;50:3245). ○ Estudos clínicos <i>in vitro</i> e não controlados sugerem a possibilidade de maior eficácia e talvez menos resistência com regimes de dosagem mais elevados. Veja os comentários abaixo para mais dados ○ Referências representativas: Curr infect Dis Rep 2014;16:429 ; Antibióticos 2015;4:309 ○ Deve funcionar para endocardite do lado esquerdo, mas sem dados de ensaios clínicos.

	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia de resgate para pacientes com bacteremia refratária por MRSA e/ou endocardite: alguns dados <i>in vitro</i> e clínicos iniciais para a combinação de Daptomicina + <u>Ceftarolina</u>. <ul style="list-style-type: none"> ○ Relatos de casos e pequenas séries mostram eliminação da bacteremia por MRSA e melhora clínica com a combinação de daptomicina e B-lactâmicos (nafcilina, ceftarolina) ou TMP/SMX (<u>Clin Infect Dis 53:158, 2011</u> , <u>Antimicrob Agts Chemother 56:5709, 2012</u> ; <u>Antimicrob Agts Chemother 56:5990, 2012</u>). ○ O estudo piloto de daptomicina + ceftarolina versus vancomicina foi interrompido prematuramente devido a um desequilíbrio de mortalidade em favor da combinação; numerosas questões de desenho e conduta do estudo foram levantadas; estudo prospectivo necessário (<u>Antimicrob Agts Chemother 63(5): e02483-18, 2019</u> ; <u>Antimicrob Agents Chemother. 2019 22 de outubro;63(11):e00900-19</u>)
Obesidade mórbida	Dose base no peso corporal total (<u>Antimicrob Agts Chemother 51:2741, 2007</u>); Os dados de um estudo retrospectivo sugerem resultados semelhantes usando BW real e BW ajustado (<u>Ther Adv Infectious Dis 2019;6:1</u>).

Dose pediátrica

Dosagem recomendada para cSSSI (somente infusão, não em bolus):

Era	Dosagem	Duração
12-17 anos	5 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h	Até 14 dias
7-11 anos	7 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h	Até 14 dias
2-6 anos	9 mg/kg (mais de 60 min) a cada 24h	Até 14 dias
1 a <2 anos	10 mg/kg (mais de 60 min) a cada 24h	Até 14 dias

Dosagem recomendada para *Staphylococcus aureus* bacteremia (somente infusão, não em bolus):

Era	Dosagem	Duração
12-17 anos	7 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h	Até 42 dias
7-11 anos	9 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h	Até 42 dias
1-6 anos	12 mg/kg (mais de 60 min) a cada 24h	Até 42 dias

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, hr)	8-9/30
Dose de Referência Função Renal Normal	4–6 mg/kg a cada 24h

CrCl > 30-90	4-6 mg/kg a cada 24h
CrCl <30	6 mg/kg q48h
hemodiálise	Administrar 6 mg/kg a cada 48 horas após a diálise (J Antimicrob Chemother 69:200, 2014); considere uma dose maior de daptomicina (7-9 mg/kg) se administrada durante os últimos 30 minutos de diálise para compensar a remoção intradialítica da droga (Clin J Am Soc Nephrol 4:1190, 2009). Por um período interdialítico de 3 dias (p . 2013).
CAPD	6 mg/kg q48h (J Antimicrob Chemother 69:200, 2014)
CRRT	6 mg/kg a cada 24h (J Antimicrob Chemother 2020;75:1559)

Outro ajuste

- Obesidade:
 - **Sugerir o uso de BW ajustado para obesidade :**
 - Dados de um estudo retrospectivo sugerem resultados semelhantes usando BW real e BW ajustado ([Ther Adv Infectious Dis 2019;6:1](#)). Os dados sugerem resultados semelhantes com BW ideal e BW real ([Antimicrob Ag Chemother 58:88, 2014](#)). Alguns recomendam dosagem fixa e não baseada no peso na obesidade mórbida com base em um estudo PK ([Pharmacoterapia 2018;38:981](#)).

Efeitos adversos

- Miopatia, mais frequente em maior exposição
 - Sugerir CPK semanal para dor ou fraqueza muscular; descontinuar a Daptomicina se a CPK exceder 5x o nível normal na presença de sintomas ou 10x os limites superiores do normal sem sintomas de miopatia.
 - Para associação com uso de estatina, consulte meta-análise ([Clin Infect Dis.2022; 75:1416](#))
- O fabricante sugere a interrupção das estatinas durante a terapia com Daptomicina.
 - Em estudo de caso-controle retrospectivo pareado, a coadministração de estatina foi associada a miopatia em 4,2% de 3.042 pacientes expostos à daptomicina; rabdomiólise em 0,8%. Sugestão para monitorar a CPK durante a terapia com daptomicina na presença de administração concomitante de estatina ([Clin Infect Dis 2018; 67:1356](#)).
- O tratamento geral foi interrompido devido a efeitos adversos em 2,8%.
 - Outros: flebite local (6%), febre (2%), erupção cutânea (4%), náusea/vômito (6,3%), diarreia (5%), colite *por C. difficile* , uréia aumentada, creatinina (raro), dor de cabeça (5%).
 - Relatos de pneumonia eosinofílica induzida por drogas ([Clin Infect Dis 50:737, 2010](#)), mais frequentemente após 2-4 semanas de terapia e podem recorrer.
 - Relato de caso de trombocitopenia imune grave ([Antimicrob Agts Chemother 56:6430, 2012](#)). Caso raro de neutropenia após 10 semanas de terapia ([Clin Infect Dis 56:1353, 2013](#)).
 - daptomicina interage com os reagentes usados para medir os tempos de protrombina com subseqüente prolongamento artificial ([Blood Coag & Fibrinolysis 19:32, 2008](#)).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *S. aureus MRSA*
- *S. epidermidis (MR)*
- *Staphylococcus coag-neg (MR)*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *C. jeikeium*
- *E. faecalis (VRE)*
- *E. faecalis (VS)*
- *E. faecium (VRE)*
- *E. faecium (VS)*
- *P. acnes*
- *Peptoestreptococos*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pyogenes gp A*

Farmacologia

Classe	Lipopeptídeo
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Gravidez Categoria	B

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito	Gestão sugerida
Inibidores de HMG-CoA (estatinas)	Miopatia	Considere interromper a estatina enquanto estiver tomando Daptomicina

Comentários

- Testes clínicos:
 - Daptomicina vs. Ceftriaxona para pneumonia adquirida na comunidade (PAC), falha significativa na erradicação de *S. pneumoniae* e uma tendência de aumento de falhas para *Staphylococcus aureus* ([Clin Infect Dis 46:1142, 2008](#)).
 - Em modelos animais, a Daptomicina falhou vs. *S. pneumoniae* , mas a eficácia vs. *Staphylococcus pneumoniae aurea* ; Daptomicina inativada por surfactante ([J Infect Dis 191:2149, 2005](#)). Em teoria, surfactante menos funcional com *Staphylococcus necrosante aureus* pneumonia. Os resultados do estudo Daptomicina vs. Vancomicina apóiam essa interpretação; pacientes com endocardite do lado direito e pneumonia hematogênica não foram inferiores à Vancomicina ([N Engl J Med 355:653, 2006](#)).
 - Atenção: relato de caso de paciente que desenvolveu *Staphylococcus aureus* pneumonia enquanto recebia Daptomicina a 10 mg/kg/dia ([Clin Infect Dis 49:1286, 2009](#)).
- Suporte para doses mais altas:

- Bem tolerado em voluntários saudáveis com doses de até 12 mg/kg a cada 24 horas x 14 dias ([Antimicrob Agents Chemother 50:3245, 2006](#)) e em pacientes que receberam dose média de 8 mg/kg/dia ([Clin Infect Dis 49:177, 2009](#)).
- Duas séries de casos de Daptomicina em altas doses para endocardite do lado direito e esquerdo. Principalmente *Staphylococcus aureus* . Doses de daptomicina entre 9 e 10 mg/kg/dia em dose única. Nenhuma toxicidade muscular ou renal relatada ([J Antimicrob Chemother 68:2921, 2013](#) ; [Antimicrob Ag Chemother 57:6213, 2013](#)).
- Em um grande estudo AV retrospectivo de pacientes com bacteremia devido a enterococos resistentes à vancomicina, melhorou a sobrevida e a cura microbiológica com doses uma vez ao dia de ≥ 10 mg/kg/dia. Nenhuma evidência de lesão muscular ([Clin Infect Dis 2017; 64:605](#))
- Resistência observada durante a terapia com daptomicina em *Staphylococcus aureus* estudo de bacteremia e numerosos estudos subsequentes ([N Engl J Med 355:653, 2006](#)). Repita as MICs e avalie a(s) fonte(s) não drenada(s) em pacientes com culturas de acompanhamento positivas para *S. aureus* .

Fosfomicina IV

Uso e Dosagem

- A fosfomicina é um derivado do ácido fosfônico de baixo peso molecular (138) disponível há mais de 20 anos.
- A preparação IV é Fosfomicina dissódica.
- Mecanismo de ação único: Inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular, um constituinte chave de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Considerado bactericida com morte dependente do tempo.
- *in vitro* :
 - Bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluindo MRSA), *Staphylococcus epidermidis* , *S. pneumoniae* , *E. faecalis* e VRE.
 - Bactérias Gram-negativas: *E. coli*, *Proteus* sp., *Klebsiella/Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Salmonella* sp., *Citrobacter* sp., *Providencia* sp.
 - *in vitro* inclui a produção de ESBL e algumas Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem: [Int J Antimicrob Ag 37:415, 2011](#) . Algum sucesso clínico para ITUs relatado: [Antimicrob Agts Chemother 56:5744, 2012](#) .
 - A atividade geralmente aumenta quando testada em combinação: por exemplo, os carbapenêmicos aumentam a atividade da fosfomicina versus *Ps. aeruginosa* em um modelo de infecção de fibra oca ([Antimicrob Agents Chemother 2018; 62:e01682-18](#)).
- Resistência:
 - *Acinetobacter* sp, *Pseudomonas* sp., *Stenotrophomonas* sp. e *Bacteroides* sp. são resistentes.
 - Resistência principalmente cromossômica; rara resistência mediada por plasmídeos.
 - Mecanismos: diminuição do transporte do fármaco através da parede celular ou alteração enzimática do fármaco (por exemplo, adição de glutationa).
 - A resistência cruzada a outras classes de antibióticos é rara.
- Uso clínico:
 - Terapia parenteral para uma ampla variedade de infecções: por exemplo, pielonefrite (consulte Comentário para obter os resultados do estudo), pneumonia nosocomial, infecções cutâneas graves complicadas, osteomielite, infecções intra-abdominais, infecções intravenosas, meningite e mais.
- Disponibilidade:
 - A formulação parenteral (IV) está aprovada e disponível na Europa, Austrália e Canadá (maio de 2019).

Dose Adulto

Indicação	Dose sistêmica
-----------	----------------

Osteomielite	12-24 g/dia IV (dividido a cada 8-12h)
ITU complicada	12-18 gm/dia IV (dividido a cada 8-12h)(ver Comentário)
Pneumonia nosocomial	12-24 g/dia IV (dividido a cada 8-12h)
Meningite	16-24 g/dia IV (dividido q6-8h)

- Usado em combinação para diminuir a chance de desenvolvimento de resistência e para aproveitar a eficácia antibacteriana aprimorada.
- As recomendações de dosagem sistêmica são para pacientes com CrCl > 80 mL/min.
- As doses individuais não devem exceder 8 g.
- Duração recomendada da infusão:
 - 2 g: pelo menos 15 minutos
 - 4 g: pelo menos 30 minutos
 - 6 g: pelo menos 45 minutos
 - 8 g: pelo menos 60 minutos
- Estender o tempo de infusão (até 4 horas) pode reduzir o risco de hipocalcemia em pacientes de alto risco.

Dose pediátrica

- Dosagem intravenosa para infecção sistêmica em neonatos, lactentes e crianças <12 anos (<40 kg) (com base em dados muito limitados):

Grupo	Dose
neonatos prematuros (idade* <40 semanas)	100 mg/kg/dia IV (dividido a cada 12h)
neonatos (idade* 40-44 semanas)	200 mg/kg/dia IV (dividido a cada 8h)
Bebês de 1 a 12 meses (peso até 10 kg)	200-300 mg/kg/dia IV (dividido a cada 8h)
Idade 1-12 anos (peso 10-40 kg)	200-400 mg/kg/dia IV (dividido a cada 6-8h)

*soma da idade gestacional e pós-natal

Ajuste Renal

- Estas recomendações de dosagem são baseadas na modelagem PK.
- A dosagem recomendada é a porcentagem da dosagem apropriada para a função renal normal.

CrCl (mL/min)	Dosagem recomendada
>40	Sem modificação de dosagem
40	70% do normal (em 2-3 doses divididas)
30	60% do normal (em 2-3 doses divididas)
20	40% do normal (em 2-3 doses divididas)
10	20% do normal (em 2-3 doses divididas)
hemodiálise	2 g a cada 48h (no final de cada sessão de diálise)

Ajuste Hepático

- sem dados

Outro ajuste

- Não está claro se o ajuste de dose na obesidade é necessário, mas os dados estão surgindo.
 - No primeiro estudo publicado investigando fosfomicina PK na obesidade, uma menor C_{max} (468 vs 594 µg/mL) e maior V_d (24,4 vs 19,0 L) foi observada em 13 pacientes cirúrgicos obesos administrados com uma dose única de 8 g IV em comparação com não obesos pacientes. A diferença de AUC não foi significativa, mas a exposição ao fármaco foi significativamente menor no tecido subcutâneo nos pacientes obesos. É difícil traduzir essas observações em uma recomendação de dosagem neste momento (J Antimicrob Chemother 74:2335, 2019).

Efeitos adversos

- Diarréia em 9% em comparação com 6% dos pacientes que receberam nitrofurantoína e 2,3% que receberam TMP-SMX.
- Cefaléia relatada em 4-10% dos pacientes.
- Eosinofilia, náuseas (5%), neutropenia e hipocalcemia (26%).
- **Grande carga de sódio de Fosfomicina dissódica IV:** 14,4 mEq de sódio por grama. Assim, 10 gramas têm aproximadamente a mesma quantidade de sódio que um litro de solução salina normal.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *C. freundii*
- *C. koseri*
- *E. coli* (ESBL)
- *E. coli* (S)
- *H. influenzae*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *Klebsiella sp.* (ESBL)
- *P. mirabilis*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*

Farmacologia

Classe	Derivado de ácido fosfônico
Índice PK/PD	Dependente do tempo vs <i>S. aureus</i> Dependente de concentração vs <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i>
Preparação Farmacêutica	Injeção (sal dissódico)
Gravidez Categoria	B
Efeito do alimento ¹	N / D

Principais interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Probenecida	↓depuração renal de fosfomicina	Evite a coadministração

Comentários

- Homólogos do gene de resistência *fosA* foram encontrados em cromossomos de uma grande proporção de isolados de várias espécies gram-negativas ([mBio 8: e00749-17, 2017](#)).
- Para atividade *in vitro* (vs isolados bacterianos dos EUA), consulte [Diagn Microbiol Infect Dis 2019;93:143](#) . Observe baixo nível de atividade e/ou atividade variável vs:
 - *Acinetobacter baumannii*
 - espécies de *Morganella*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - *Bacteroides fragilis*
 - Espécie *Fusobacterium*
- Em um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, a fosfomicina 6 g IV durante uma hora a cada 8 horas foi considerada não inferior à piperacilina-tazobactam, 4,5 g IV a cada 8 horas em pacientes com ITUs complicadas, incluindo pielonefrite aguda.
 - A hipocalcemia (talvez relacionada à grande carga de sódio) foi leve e transitória
 - Referência: [Clin Infect Dis 2019; 69: 2045](#) ; editorial [2019; 69:2057](#) .

Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX)

Uso e Dosagem

- Trimetoprima (TMP) e Sulfametoxazol (SMX) bloqueiam etapas sequenciais na síntese de ácido fólico em bactérias suscetíveis.
- TMP-SMX é usado para tratar uma grande variedade de infecções, isoladamente ou em combinação com outras drogas.
- NOTA: embora ativo *in vitro* vs. *S. pyogenes* , ocorrem falhas clínicas no tratamento da faringite estreptocócica ([J Infect Dis 128 \(suppl\):693, 1973](#) ; [Rev Infect Dis 4:196, 1982](#)).
- NOTA: embora ativo *in vitro* vs. alguns enterococos, não deve ser usado para tratar a cistite enterocócica devido a falhas no tratamento. Os sistemas *in vitro* não replicam a influência da osmolalidade da urina, pH e interferência com a atividade antibacteriana devido à presença de folatos.
- **Alergia: Protocolo para dessensibilização TMP-SMX** ([Clin Infect Dis 20:849, 1995](#)).
- **CUIDADO** ao prescrever TMP-SMX a pacientes em terapia crônica com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA). Associação preocupante com morte súbita presumivelmente devido a disritmias cardíacas.

- Drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina podem aumentar o nível de potássio sérico: [Brit Med J 349:g6196, 2014](#).
- Além disso, em um estudo de caso-controle, o uso de TMP-SMX foi associado a um risco aumentado de morte súbita entre pacientes idosos que tomavam espironolactona, presumivelmente refletindo hipercalcemia ([Can Med Assoc J 187:E138, 2015](#)).

Dose Adulto

- **Nota: A dosagem é baseada no componente TMP.**
- **Os comprimidos orais de dose dupla (DS) contêm 160 mg de TMP e 800 mg de SMX.**

Bronquite , AECB	1 guia DS por lance x 10-14 dias
<i>Cyclospora</i> , Imunocompetente	1 guia do DS por lance x 7 a 10 dias
<i>Cyclospora</i> , HIV/AIDS	1 guia DSvoqid x 3-4 semanas
Meningite por <i>Listeria</i> , paciente alérgico a caneta	20 mg/kg/dia IV divididos q6-12h
Nocardiose Cutânea	5-10 mg/kg/dia dividido q6-12h
Nocardiose Pulmonar / Encefálica –	15 mg/kg/dia em 2-4 doses fracionadas x 4 semanas, depois 10 mg/kg/dia em 2-4 doses Nos estágios finais do tratamento, pode-se mudar para terapia oral: 2 comprimidos DS a cada 8-12h
Pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PCP)	Profilaxia: 1 comprimido DS uma vez ao dia Tratamento: 15-20 mg/kg/dia IV dividido a cada 6-8h
prostatite	Aguda: 1 guia DS por oferta x 14 dias Crônica: 1 guia DS por oferta x 2-3 meses
Shigelose	guia DSvoa cada 12h x 5 dias
<i>Staphylococcus . aureus</i> (CA-MRSA)	1-2 guia DSvooferta
Viajantes Diarréia	guia DSvoa cada 12h x 5 dias
ITU não complicada , suscetível Bactérias	1 guia do DS por lance x 3-5 dias
ITU, Pielonefrite	1 guia DS por lance x 14 dias

- Também :
 - Usado para supressão a longo prazo após terapia aguda da doença de Whipple (*Tropheryma whipplei*)
 - Alternativa para terapia de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia*
 - Terapia da infecção por *Mycobacterium fortuitum*.

Dose pediátrica

- Crianças com idade > 2 meses
- A dosagem é baseada no componente TMP

<i>Cyclospora</i>	5 mg/kgvo ou IV duas vezes ao dia x 7-10 dias
Pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PCP), Profilaxia	150 mg/m ² /diavodivido a cada 12h
Pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PCP), Tratamento	15-20 mg TMP/kg/dia (dividido a cada 12h)
Shigelose	8 mg/kg/diavo ou IV dividido a cada 12h x 5 dias
Urinário Trato Infecção	8-12 mg TMP/kg/dia (dividido a cada 12h)

Ajuste Renal

Meia-vida (Normal/ESRD, h)	Trimetoprima : 8-15 / 20-49 Sulfametoxazol : 10 / 20-50
Dose de Referência Função Renal Normal	5-20 mg/kg/dia (dividido a cada 6-12h)
CrCl > 50-90	5-20 mg/kg/dia (dividido a cada 6-12h)
CrCl 30-50	5-20 mg/kg/dia (dividido a cada 6-12h)
CrCl 10-29	5-10 mg/kg/dia (dividido a cada 12h)
CrCl < 10	Não recomendado; mas se usado: 5-10 mg/kg a cada 24h
hemodiálise	Não recomendado; mas se usado: 5-10 mg/kg a cada 24h
CAPD	Não recomendado; mas se usado: 5-10 mg/kg a cada 24h
CRRT	5 mg/kg a cada 8h

Outro ajuste

- Em um paciente infectado pelo HIV com PCP em ECMO venovenosa tratado com alta dose de TMP-SMX, nenhum efeito significativo na farmacocinética de trimetoprima ou sulfametoxazol foi observado, sugerindo que nenhum ajuste de dose em ECMO pode ser necessário ([Pharmacoterapia 2020 7 de maio](#))

Efeitos Adversos

- **SNC** : febre medicamentosa, dor de cabeça, confusão, meningite asséptica, kernicterus em neonatos.
- **Dermatológico** : fotossensibilidade. Raramente síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet e necrólise epidérmica tóxica, urticária.
- Para as diretrizes do Reino Unido sobre o tratamento de Stevens-Johnson e NET, consulte: [British J Dermatol 2016;174:1194](#)
- **Endócrino** : pode potencializar o efeito das sulfoniluréias no diabetes mellitus ([JAMA Intern Med 174:1605, 2014](#)).
- **Gastrointestinal** : Náusea / vômito , diarreia , pancreatite .
- **Hematológicas** : agranulocitose , anemia aplástica, hemólise se deficiência de G6PD , anemia megaloblástica , metemoglobinemia , induzida por drogas imune trombocitopenia ([J Thrombosis & Haemostasis 11:169, 2012](#)).
- **Acidose láctica**: A solução IV de TMP/SMX contém propilenoglicol que é metabolizado pelo fígado em lactato e piruvato. Acidose láctica pode resultar. Os fatores de risco incluem insuficiência renal e/ou hepática ou exposição concomitante a outros medicamentos que contêm propilenoglicol ([Medicine 2016; 95:e3478](#)).
- **Fígado** : raramente hepatite induzida por drogas.
- **Diversos**: Sem alergenidade cruzada com outros medicamentos à base de sulfonamidas, por exemplo, diuréticos contendo enxofre.
- **Pulmonar** : Insuficiência respiratória aguda.
 - Em uma série de casos recente, cinco adolescentes previamente saudáveis que receberam TMP-SMX desenvolveram SDRA aguda grave, exigindo hospitalização prolongada e suporte cardiopulmonar. Quatro precisaram de ECMO prolongado, um foi submetido a transplante de coração e pulmão e dois morreram. Quatro dos cinco estavam recebendo TMP-SMX para acne vulgar. O mecanismo da toxicidade pulmonar é desconhecido, mas pode estar relacionado ao metabolismo resultando na formação de intermediários reativos ([Pediatrics 2019;143: e20183242](#)).
- **Renais** :
 - TMP compete pela secreção tubular de creatinina com aumento secundário da creatinina sérica; magnitude esperada de aumento de cerca de 30% ([Drug Metab Pharmacokinet 2018;33:103](#)) .
 - O TMP bloqueia a secreção tubular distal de K⁺, leva ao aumento do K⁺ sérico; pode ser exagerada se o uso concomitante de inibidor da ECA ([JAMA 314:2405, 2015](#)).
 - Hiponatremia, provavelmente devido à natriurese, embora um relatório recente sugira SIADH ([Medicine 2020;99:e20746](#)) .

- Cristalúria devido à precipitação de Sulfametoxazol.
- A lesão renal também pode ocorrer como consequência de nefrite intersticial ou necrose tubular aguda ([J Antimicrob Chemother 67:1271, 2012](#)).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *K. granulomatis*
- *Nocardia sp.*
- *S. maltofilia*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *B. cepacia*
- *B. pertussis*
- *Brucella sp.*
- *C. burnetii*
- *E. cloacae*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *L. monocytogenes*
- *Legionella sp.*
- *M. catarrhalis*
- *P. multocida*
- *S. aureus MRSA*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MR)*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Serratia marcescens*
- *Staphylococcus coag-negativo (MR)*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *Y. enterocolitica*
- *Y. pestis*

Farmacologia

Medicamento	Trimetoprima (TMP)	Sulfametoxazol (SMX)
Classe	Dihidrolato redutase inibidor	Dihidropteroato sintetase inibidor
Índice PK/PD	sem dados	sem dados
Gravidez Categoria	C	

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito	Gestão
-------------	--------	--------

6-mercaptopurina	↓ efeito de 6-mecaptopurina	Monitor
Inibidores da ECA	↑ soro K ⁺	Monitor
Inibidores da ECA / BRAs	↑ risco de morte súbita	Monitor
Amantadina	↑ níveis de amantadina	Monitor
Azatioprina	Relatórios de leucopenia	Monitor
Ciclosporina	↓ níveis de ciclosporina	Monitor
Loperamida	↑ níveis de loperamida	Monitor
metenamina	↑ risco de cristalúria	Evitar co-administração
Metotrexato	Aprimorado medula supressão	Monitor
Anticoncepcionais orais	↓ efeito de anticoncepcionais orais	Usar alternativo método
fenitoína	↑ níveis de fenitoína	Monitor
Pimozida	↓ efeito de pimozida	Monitor
Rifampicina	↑ níveis de rifampicina? ↓ níveis de TMP-SMX (mais provável)	Monitor
Espironolactona	↑ soro K ⁺	Monitor
Sulfoniluréias	Hipoglicemia	Monitor
Varfarina	↑ atividade de varfarina (↑ INR)	Monitorar RNI

Comentários

- Mecanismos de resistência TMP-SMX:
 - Para trimetoprima – alterações na enzima alvo (dihidrofolato redutase não mais inibida).
 - Para a enzima alvo do Sulfametoxazol (dihidropteroato sintetase) com afinidade reduzida para o Sulfametoxazol.
 - A timidina exógena (folatos) pode tornar o TMP-SMX inativo à medida que o bloqueio da via sintética da timidina é contornado. Além disso, um *Staphylococcus aureus*, termonuclease, pode liberar timidina do DNA de tecidos lesados ([Clin Infect Dis 46:584, 2008](#)). Algumas espécies de estreptococos também podem salvar a timidina do meio ambiente, o que poderia explicar as falhas no tratamento da faringite por *S. pyogenes*.

Azitromicina

Uso e Dosagem

- A azitromicina é um antibiótico macrolídeo usado para tratar uma ampla gama de condições clínicas, incluindo conjuntivite bacteriana, infecções bacterianas do trato respiratório superior, alguns pacientes com pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (PAC), complexo *Mycobacterium avium disseminado* (MAC), coqueluche, *clamídia*, gonocócica DSTs e doença da arranhadura do gato.
- Mecanismo de resistência: Metilação do alvo ribossomal e ativação da bomba de efluxo.

Dose Adulto

bacteriano conjuntivite	Solução oftálmica de azitromicina 1 gota duas vezes por dia x 2 dias, depois 1 gota uma vez ao dia x 5 dias
-------------------------	---

Trato respiratório (infecção leve/moderada)	500 mg vo dia 1, depois 250 mg vo uma vez ao dia, dias 2-5
adquirida na comunidade (PAC)	500 mg IV uma vez ao dia (frequentemente combinado com beta-lactâmico)
Cancróide	1 gramavodose única
<i>C. trachomatis</i>	1 gramavodose única
<i>N. gonorrhoeae</i>	2 gramavodose única

Dose pediátrica

- Idade > 28 dias

Dose Oral	5-12 mg/kg/dia (uma vez ao dia)
Dose IV	10 mg/kg/dia (uma vez ao dia)

Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (1%), erupção cutânea (raro), neutropenia (raro), trombocitopenia (raro), náusea/vômito (3%), diarreia (5%), aumento de testes da função hepática (raro), aumento de BUN/Creatinina (cru).
- Várias outras anormalidades laboratoriais (por exemplo, linfopenia, eosinofilia, eletrólitos e anormalidades da função hepática), que podem ou não estar relacionadas ao medicamento, foram relatadas com uma frequência de 1% ou menos.
- Perda auditiva reversível transitória por Azitromicina ([J Otolaryngol 36:257, 2007](#)).
- intervalo QTc : Qualquer um dos macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina) tem o potencial de aumentar o intervalo QTc e predispor à taquicardia ventricular.
 - O prolongamento do QTc pode ser congênito ou adquirido ([N Engl J Med 358:169, 2008](#)). ([J Cardiovasc Electrophysiol 23:1092, 2012](#)).
 - Em estudo retrospectivo controlado do Tennessee, 5 dias de Azitromicina aumentaram o risco de morte cardiovascular (taxa de risco 2,88, p 0,001); em comparação com Amoxicilina, estimou 47 mortes cardiovasculares adicionais por 1 milhão de ciclos de terapia ([N Engl J Med 366:1881, 2012](#)). Um estudo maior subsequente na população geralmente mais jovem da Dinamarca mostrou que a mortalidade CV em receptores de azitromicina foi de apenas 15,4/milhão de ciclos versus 85,2/milhão de ciclos no estudo do Tennessee ([N Engl J Med 368:1704, 2013](#) ; [N Engl J Med 368:1665, 2013](#)).
 - Risco de arritmia ventricular e/ou morte cardíaca estudado em 2 milhões de pacientes ambulatoriais de Taiwan tratados em 7 dias com amox / clav , FQ oral ou macrólido oral (Azitromicina/Claritromicina). Embora o número de eventos tenha sido baixo, em comparação com Amoxicilina-clavulanato, as razões de chances ajustadas de pontuação de propensão mais altas foram 2,74 para Moxifloxacina e 3,4 para Azitromicina ([Clin Infect Dis 60: 566, 2015](#)).
 - Portanto, a azitromicina pode aumentar o risco de morte CV em pacientes com fatores de risco de doença cardiovascular congênita ou adquirida. Cautela indicada em pacientes com história de síncope inexplicada, história familiar de morte súbita cardíaca inexplicável, anormalidades eletrolíticas conhecidas ou necessidade de administração concomitante de outros medicamentos conhecidos por potencialmente prolongar o intervalo QTc.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *B. pertussis*
- *Bartonella sp.*
- *C. jejuni*
- *C. trachomatis*
- *H. ducreyi*
- *K. granulomatis*
- *Legionela sp.*
- *Leptospira sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- Espécies de Mycoplasma são geralmente suscetíveis à azitromicina e outros macrólidos. A exceção é Mycoplasma hominis, que é resistente a macrólidos.

Farmacologia

Classe	Azalide
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Gravidez Categoria	B

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Amiodarona	Intervalo QT	Monitorar ou evitar
Apixabana	↑ apixabana	Monitorar ou evitar
betrixaban	↑ betrixaban	Monitorar ou evitar
Ciclosporina	↑ ciclosporina	Monitorar ou evitar
Dabigatrana	↑ dabigatrana	Monitorar ou evitar
Digoxina	↑ digoxina	Monitorar, ajustar dosagem
dofetilida	Intervalo QT	Monitorar ou evitar
edoxabana	↑ edoxabana	Monitorar ou evitar
Everolimo	↑ everolimo	Monitorar ou evitar
Nelfinavir	↑ azitromicina	Monitor
Procainamida	Intervalo QT	Monitorar ou evitar
quinidina	Intervalo QT	Monitorar ou evitar
rivaroxabana	↑ rivaroxabana	Monitorar ou evitar
Sirolimo	↑ sirolimo	Monitorar ou evitar
sotalol	Intervalo QT	Monitorar ou evitar
tacrolimo	↑ tacrolimo	Monitorar ou evitar

Clarithromicina

Uso e Dosagem

- A claritromicina é um antibiótico macrolídeo usado como terapia alternativa para uma variedade de infecções do trato respiratório e da pele, em combinação para algumas infecções micobacterianas e em regimes de combinação para erradicar infecções *por H. pylori*.
- Mecanismos de resistência à claritromicina: metilação do alvo ribossômico (alto nível de resistência) e bomba de efluxo (baixo nível de resistência).
- As taxas de suscetibilidade à Claritromicina de *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* são altamente variáveis de acordo com a localização geográfica.
- **Cuidado: inúmeras interações medicamentosas**

Dose Adulto

AECB ou CAP	500 mg (padrão) vo a cada 12h x 7-14 dias ou 500 mg (liberação prolongada) 2 comprimidos vo uma vez ao dia
Dose de Coqueluche	500 mg vo duas vezes x 7 dias
Dose de amigdalofaringite	250 mg vo a cada 12h x 10 dias
Pele estrutura Infecções Dose	250 mg vo a cada 12h x 10 dias

Dose pediátrica

Idade > 28 dias	15 mg/kg/dia, dividido a cada 12 horas (máximo de 1 g/dia)
-----------------	--

Ajuste Renal

Meia - vida (h)	Função renal normal : 5-7 ESRD: 22
Dose de referência (função renal normal)	500 mg a cada 12h
CrCl > 50-90	500 mg a cada 12h
CrCl 10-50	500 mg q12-24h
CrCl < 10	500 mg a cada 24h
hemodiálise	500 mg a cada 24h (dose AD em dias de diálise)
CAPD	500 mg a cada 24h
CRRT	500 mg q12-24h

Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (3%), neutropenia (1%), trombocitopenia (raro), aumento de PT/PTT (1%), náusea/vômito (3%) - menos desconforto GI com formulação de liberação prolongada, diarreia (3-6%), colite *por C. difficile*, aumento dos testes da função hepática (raro), aumento da BUN/Creatinina (4%), dor de cabeça (2%).
- A claritromicina pode resultar em níveis sanguíneos elevados de estatina com risco associado de rabdomiólise; também verdadeiro para Eritromicina, mas não para Azitromicina ([Ann Int Med 158:869, 2013](#)).
- A claritromicina bloqueia o metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio; pode resultar em hipotensão e lesão renal ([JAMA 310: 2544, 2013](#)).

- Claritromicina e colchicina concomitantes (para gota) podem resultar em toxicidade colchicina fatal devido a pancitopenia ([Clin Infect Dis 41:291, 2005](#)).
- Comunicação de segurança de medicamentos da FDA. Resultados de 10 anos de acompanhamento de 4.373 pacientes com doença coronariana estável . (Int J Cardiol 182: 459, 2015). Durante 2 semanas, metade recebeu placebo e metade recebeu claritro 500 mg/dia. Resultado: aumento de 10% no risco de morte por qualquer causa e aumento de 19% no risco de doença cerebrovascular. Risco aumentado principalmente em pacientes que não tomam estatina e durante os primeiros 3 anos.

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *B. pertussis*
- *Bartonella sp.*
- *Legionella sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *B. burgdoferi*
- *C. burnetii*
- *C. diphtheriae*
- *C. jejuni*
- *C. trachomatis*
- *Chlamydophila sp.*
- *Clostridium sp.*
- *H. influenzae*
- *K. granulomatis*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *S. lugdunensis*

Farmacologia

Classe	macrólido
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Gravidez Categoria	C

Principal Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
alfentanil	↑ alfentanil	Monitorar ou evitar
alprazolam	↑ alprazolam	Monitorar, ajustar dosagem
Amiodarona	↑ amiodarona	Monitorar ou evitar
Amlodipina	↑ amlodipina	Monitorar ou evitar
atazanavir	↑ claritromicina , ↑ atazanavir	Monitorar ou evitar

atorvastatina	↑ atorvastatina	Ajustar dosagem ou evitar
Bromocriptina	↑ bromocriptina	Monitorar ou evitar
carbamazepina	↑ carbamazepina	Monitorar, ajustar dosagem
cilostazol	↑ cilostazol	Monitorar ou evitar
colchicina	↑ colchicina	Ajustar dosagem; contra-indicado em disfunção renal ou hepática
Ciclosporina	↑ ciclosporina	Monitorar ou evitar
Digoxina	↑ digoxina	Monitorar, ajustar dosagem
Diltiazem	↑ diltiazem	Monitorar ou evitar
Disopiramida	↑ disopiramida	Monitorar ou evitar
dofetilida	↑ dofetilida	Monitorar ou evitar
Efavirenz	↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina	Evitar co-administração
Eplerenona	↑ eplerenona	Contra-indicado
Ergot alcaloides	↑ cravagem alcalóide	Contra-indicado
Etravirina	↓ claritromicina	Evitar co-administração
fexinidazol	metabólitos M1, M2 (fexinidazol)	Monitorar ou evitar
itraconazol	↑ claritromicina , ↑ itraconazol	Monitorar, ajustar dosagem
Lovastatina	↑ lovastatina	Contra-indicado
Maraviroc	↑ maraviroc	Monitorar, ajustar dosagem
Metilprednisolona	↑ metilprednisolona	Monitor
Midazolam	↑ midazolam	Monitorar, ajustar dosagem
Nateglinida	↑ nateglinida	Monitorar ou evitar
nevirapina	↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina	Evitar co-administração
Nifedipina	↑ nifedipina	Monitorar ou evitar
Nirmatrelvir /RTV	↑ claritromicina	Monitorar, ajustar dosagem
fenobarbital	↓ claritromicina	Monitorar ou evitar
Pioglitazona	↑ pioglitazona	Monitorar ou evitar
Pimozida	↑ pimozida	Contra-indicado
pravastatina	↑ pravastatina	Ajustar dosagem ou evitar
Quetiapina	↑ quetiapina	Monitorar, ajustar dosagem
quinidina	↑ quinidina	Monitorar ou evitar
repaglinida	↑ repaglinida	Monitorar ou evitar
rifabutina	↓ claritromicina , ↑ rifabutina	Monitorar, ajustar dosagem
Rifampicina	↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina	Evitar co-administração

rifapentina	↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina	Evitar co-administração
Rosiglitazona	↑ rosiglitazona	Monitorar ou evitar
Sildenafil	↑ sildenafil	Ajustar dosagem ou evitar
Sinvastatina	↑ sinvastatina	Contra-indicado
erva de são joão	↓ claritromicina	Monitorar ou evitar
tacrolimo	↑ tacrolimo	Monitorar ou evitar
Tadalafila	↑ tadalafil	Ajustar dosagem ou evitar
Teofilina	↑ teofilina	Monitorar ou evitar
tolterodina	↑ tolterodina (se deficiente em CYP2D6)	Monitorar, ajustar dosagem
Triazolam	↑ triazolam	Monitorar, ajustar dosagem
Vardenafil	↑ vardenafil	Ajustar dosagem ou evitar
Verapamil	↑ verapamil	Monitorar ou evitar
alcaloides da vinca	↑vinca alcaloide	Evitar co-administração
Varfarina	↑warfarina	Monitorar INR, ajustar dosagem
Zidovudina	↓ zidovudina	Separado administração por 2 horas
Zolpidem	↑ zolpidem	Monitore, ajuste a dosagem (Arch Pharm Res 2019;42:1101)

Clindamicina

Uso e Dosagem

- A atividade da clindamicina contra *Bacteroides fragilis* tem diminuído e as taxas de resistência em todo o mundo se aproximam de 60% ([Clin Infect Dis. 2014; 59:698-705](#)). Assim, a clindamicina não é mais recomendada para o tratamento de infecções intra-abdominais.
- A clindamicina permanece ativa contra aproximadamente 80% dos isolados de *Clostridium* , *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium* , embora possa haver grandes diferenças geográficas na suscetibilidade.
- Sem atividade versus enterococos , *H. influenzae* e *N. meningitidis* .
- Profilaxia cirúrgica para operações nasais, orais, sinusais/faríngeas. Preferido ao Metronidazol para infecções anaeróbicas da cabeça, pescoço e pulmão devido à atividade versus organismos resistentes ao Metronidazol: por exemplo, *Actinomyces* e *peptostreptococci* .
- A clindamicina é um agente antibacteriano versátil com um espectro que inclui bactérias aeróbicas e anaeróbicas, *Pneumocystis* , malária e *Toxoplasma* .
- Além disso, a clindamicina é usada para inibir a síntese de toxinas da síndrome do choque tóxico. O mecanismo de ação é a inibição da síntese proteica pelos ribossomos. A clindamicina substituiu amplamente a lincomicina, que é estruturalmente semelhante. Revisão: [J Antimicrob Chemother 2019;74:1](#)
- Usos clínicos:
 - Em combinação com Ciprofloxacino para antraz
 - Em combinação com quinina para malária *P. falciparum*

- Em combinação com Quinine para Babesiose
- Em combinação com Primaquina para Pneumocystis
- Em combinação com pirimetamina para toxoplasmose cerebral
- Tratamento de cocos gram-positivos aeróbicos para incluir CA-MRSA (alguns têm resistência induzível)
- Tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbicas envolvendo a cabeça, pescoço e pulmões.
- Como parte da terapia tópica combinada para acne vulgar leve a moderada. Combinações tópicas com peróxido de benzoíla ou tretinoína ([N Engl J Med 2018; 379:1343](#))

Dose Adulto

- Doses/ indicações selecionadas :

Faixa de Dose (vo/IV)	Oral: 150-450 mg a cada 6-8h (máximo 1,8 g/dia) IV/IM: 1,2-2,7 g/dia dividido três vezes (máximo 4,8 g/dia). Para evitar o bloqueio neuromuscular, não exceda a taxa de infusão de 30 mg/min. Concentração final <18 mg/ml. A administração de >1200 mg em uma infusão de 1 hora não é recomendada.
Acne	Oferta de preparação tópica (gel, loção, solução)
Amnionite , Espaço Orofacial, Parafaríngeo	600-900 mg IV a cada 8h
Antraz	900 mg IV a cada 8h (com ciprofloxacino ou doxiciclina)
Síndrome do Choque Tóxico (<i>S. pyogenes</i> ou <i>Staphylococcus. aureus</i>)	900 mg IV a cada 8h; Pode ser necessário aumentar para 900 mg a cada 6 horas em pacientes com fasciíte necrotizante
bacteriano vaginose	Um supositório vaginal/dia hs x3 dias, ou Um aplicador de gel vaginal 2% (Xaciato) por via intravaginal x1 dose a qualquer hora do dia

Dose pediátrica

- Idade > 28 dias

Dose Oral	30-40 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)
Dose IV	20-40 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)

Ajuste obesidade

- Obesidade :
 - Possivelmente use o peso real

- Os dados combinados de modelagem PK de três estudos prospectivos em crianças sugerem que o BW real seja o mais apropriado; não há dados de resultados clínicos disponíveis. Ref : [Antimicrobiano Agentes Chemother 2017;61:e02014-16.](#)

Efeitos Adversos

- Reações alérgicas: erupção cutânea, febre, eritema multiforme e até anafilaxia.
- Pequenas elevações reversíveis da AST/ALT hepática. Rara progressão para lesão hepática grave.
- Pode causar colite mediada por toxina *C. difficile grave*, bem como diarreia não mediada por toxina (também relatos de casos raros com preparações vaginais tópicas).
- Outros: flebite local, doença do soro, náusea/vômito, dor de cabeça, arritmias (raro).
- Neutropenia reversível, trombocitopenia e eosinofilia.
- Perturbação de sabor : [Brit J Clin Pharmacol 64:542, 2007](#)
- Lesão esofágica: [Clin Med Insights Case Rep 2019 Dec 25;12:1-4.](#)

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *Capnocytophaga sp.*

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *C. diphtheriae*
- *Clostridium sp.*
- *F. necrophorum*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

Farmacologia

Classe	Lincosamida
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM
Gravidez Categoria	B

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito na concentração (ou outro)	Gestão sugerida
Caulino	↓ clindamicina absorção	Evitar co-administração
Bloqueio neuromuscular agentes	↑ bloqueio neuromuscular	Evitar co-administração
Rifampicina	↓ clindamicina (J Infect 2015;71:200)	Monitorar, ajustar dosagem
Erva de São João	↓ clindamicina	Monitorar, ajustar dosagem

Tigeciclina

Uso e Dosagem

- A Tigeciclina é um derivado da Minociclina. A droga resiste ao efluxo de várias bombas bacterianas e também contorna os mecanismos de proteção ribossômica, expandindo assim o espectro antibacteriano para incluir bactérias resistentes a múltiplas drogas como *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* produtora de carbapenemase e *Klebsiella* sp. A tigeciclina também é ativa contra MRSA in vitro, mas outros agentes são preferidos e, em geral, devem ser evitados, a menos que não haja outras opções.
- A tigeciclina não tem atividade útil contra *P. aeruginosa*.
- Licenciado para o tratamento de pele, estrutura da pele e infecções intra-abdominais e pneumonia adquirida na comunidade. Use para bactérias resistentes é não aprovado pela FDA .
 - A análise da FDA mostrou maior risco de morte entre os pacientes que receberam Tigeciclina em comparação com outras drogas antibacterianas: 2,5% vs 1,8%. Recomendação da FDA: "...reservar a Tigeciclina para uso em situações em que tratamentos alternativos não são adequados."
 - Tigeciclina foi inferior a Imipenem em ensaio clínico de pneumonia adquirida em hospital: [Diagnostic Micro Infect Dis 68:140, 2010](#).
 - Múltiplas meta-análises, Tigeciclina muitas vezes inferior ao comparador com mais efeitos adversos: [Lancet Infect Dis 11:804, 2011](#); [Lancet Infect Dis 11:834, 2011](#). Última meta-análise de grande preocupação: Um excesso de morte para cada 143 pacientes tratados; uma falha no tratamento de infecção para cada 34 pacientes tratados quando usado como agente único ([Clin Infect Dis 54:1699, 2012](#)); comentário editorial ([Clin Infect Dis 54:1710, 2012](#)).
 - Razão para falhas acreditava que níveis séricos baixos resultaram em proporção desfavorável de AUC/CIM: [Antimicrobiano Agts Chemother 56:1065, 2012](#) e [Antimicrobianos Agts Chemother 56:1466, 2012](#).
 - Regimes de altas doses de Tigeciclina foram comparados a Imipenem em pacientes com pneumonia adquirida no hospital: [Antimicrobianos Agts Chemother 57:1756, 2013](#). Regimes de tigeciclina: carga de 150 mg e depois 75 mg a cada 12 horas vs carga de 200 mg e depois 100 mg a cada 12 horas. A dose mais alta alcançou melhores níveis séricos e superior em eficácia à dose mais baixa de Tigeciclina, mas também teve a maior frequência de efeitos colaterais GI.

- Portanto, para bacilos gram-negativos MDR onde há poucas ou nenhuma opção, pode haver uma ocasião para altas doses de Tigeciclina como parte da terapia combinada. Os usuários devem perceber que a segurança e a eficácia da alta dose de Tigeciclina são essencialmente desconhecidas.
- A tigeciclina pode reduzir o risco de seleção de subpopulações resistentes à polimixina de bacilos gram-negativos aeróbicos.
- Algumas formulações de Tigeciclina contêm maltose. Evite métodos de teste de glicose afetados por maltose em pacientes recebendo tal formulação, caso contrário, pode ocorrer hipoglicemia não reconhecida ou administração inadequada de insulina.

Dose Adulto

Dose habitual	100 mg IV inicialmente, depois 50 mg IV a cada 12h
---------------	--

Dose pediátrica

- A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Portanto, o uso de Tigeciclina deve ser evitado.
- No entanto, o fabricante sugere essas doses se nenhum medicamento antibacteriano alternativo estiver disponível:
 - Idade 8-11 anos: 1,2 mg/kg (máx. 50 mg) a cada 12h
 - Idade 12-17 anos : 50 mg a cada 12h

Ajuste hepático

- Com insuficiência hepática grave ([Child Pugh Categoria C](#)), dose inicial de 100 mg IV, depois 25 mg IV a cada 12h.

Efeitos Adversos

- Alta incidência de náuseas (25%) e vômitos (20%), mas apenas 1% dos pacientes descontinuaram a terapia devido a um evento adverso. Detalhes em EAs em [J Antimicrob Chemother 62\(Supl 1\):i17, 2008](#).
- Como outras tetraciclina, pode causar fotossensibilidade, pseudotumor cerebral, pancreatite, estado catabólico (BUN elevado) e talvez hiperpigmentação ([Clin Infect Dis 45:136, 2007](#)). Tetraciclina, Minociclina e Tigeciclina associadas a pancreatite aguda ([Int J Antimicrob Agents 34:486, 2009](#)).
- Queda significativa nos níveis de fibrinogênio em 20 de 20 pacientes com infecções graves ([Antimicrob Agts Chemother 59:1650, 2015](#)).
- O tratamento geral foi interrompido devido a efeitos adversos em 5%.
- Frequência de outros efeitos adversos: flebite local (2%), febre (7%), erupção cutânea (2,4%), fotossensibilidade, aumento de PT/PTT (4%), náusea (30%), vômito (20%), diarreia (13%), aumento de LFTs (4%), aumento de uréia/creatinina (2%), tontura/tontura (3,5%).

Espectro Antimicrobiano

Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. jeikeium*
- *C. koseri*
- *Chlamydophila sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (ESBL)*
- *E. coli (KPC)*
- *E. coli (MBL)*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *E. faecium (VS)*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *Klebsiella sp. (KPC)*
- *Klebsiella sp. (MBL)*
- *Legionella sp.*
- *M. pneumoniae*
- *P. acnes*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MRSA*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MR)*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. maltophilia*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-negativo (MR)*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans .*

Farmacologia

Classe	Gliciliclina
Índice PK/PD	24 horas AUC/CIM

Gravidez Categoria	Humanos : pode causar dano fetal Animais : toxicidade fetal
-----------------------	--

Principais Interações medicamentosas

Medicamento	Efeito	Gestão
Digoxina	↓ níveis (ligeiros) de digoxina	Monitor
Anticoncepcionais orais	↓ níveis de anticoncepcionais orais	Usar alternativa método
tacrolimo	↑ tacrolimo (Nefrologia 2020;25:99)	Monitorar, ajustar dosagem
Varfarina	↑ Níveis de R-varfarina, S-varfarina	Monitorar RNI

SECÇÃO II - SÍNDROMES CLÍNICAS

CARDIOVASCULAR

Endocardite

Terapia empírica para endocardite válvula nativa com resultados de cultura pendentes.

Quando iniciar a terapia empírica?

Se o paciente não estiver gravemente doente e não apresentar insuficiência cardíaca, a preferência é aguardar o resultado da hemocultura.

Se as 3 hemoculturas iniciais forem negativas após 24–48 horas, obtenha mais 2–3 hemoculturas antes de iniciar a terapia empírica.

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP

<p>Staphylococcus aureus (~ 30%) (especialmente em usuários de drogas injetáveis)</p> <p>Streptococcus sp. (~ 25%)</p> <p>#Grupo Viridans</p> <p>#Streptococcus gallolyticus (anteriormente S. bovis)</p> <p>Enterococcus sp. (~ 10%)</p> <p>Organismos do grupo HACEK (~ 2%)</p> <p>Cultura negativa (~ 10%) (geralmente devido a terapia antimicrobiana prévia)</p>	<p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir o alvo preferido AUC₂₄ 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL)</p> <p>+</p> <p>(Ceftriaxona 2gm q24h</p> <p>ou</p> <p>Gentamicina 1 mg / kg a cada 8h IV / IM)</p>	<p>Daptomicina 6 mg / kg IV q24h (q48h para depuração de creatinina <30 ml / min) como substituto para Vancomicina</p>	<p>A dose de gentamicina é para depuração da creatinina de 80 mL / min ou maior; mesmo gentamicina em baixas doses por apenas alguns dias traz risco de nefrotoxicidade.</p> <p>(Clin Infect Dis 48:713, 2009). Consulte o cenário clínico (acima) sobre quando iniciar a terapia empírica</p> <p>Modifique a terapia com base na identificação do patógeno específico o mais rápido possível para obter a melhor cobertura e evitar toxicidades.</p>	<p>Oxacilina 2g 4/4h IV</p> <p>+</p> <p>Ampicilina 2g 4/4h IV</p> <p>+</p> <p>Gentamicina 1 mg/Kg 8/8h IV</p> <p>(Atenção ao volume de diluição da ampicilina e oxacilina: 50 ml SF 0,9% para 2g)</p> <p>Alternativa</p> <p>Oxacilina 2g 4/4h IV</p> <p>+</p> <p>Ceftriaxona 1g 12/12h IV</p> <p>Esquema alternativo indicado para pacientes com menos de 60 anos devido menor incidência de endocardite por <i>Enterococo</i> E que tenham doença renal crônica / fatores de risco para nefrotoxicidade por aminoglicosídeo</p>
---	--	---	---	--

Endocardite de válvula protética, terapia empírica

Terapia empírica, dependendo dos resultados da cultura, para paciente com válvula protética e sinais e sintomas de endocardite.

A apresentação inicial pode ser sutil, como insuficiência cardíaca inexplicável e febre podem não ser proeminentes.

O uso de 18F-FDG-PET / CT permitiu a recategorização de 76% da endocardite da válvula protética inicialmente classificada como "possível" pelos critérios de Duke para endocardite infecciosa "definitiva" (Clin Infect Dis. 2020; 70: 583)

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
<p>Precoce (<2 meses pós-operatório)</p> <p>Staph. aureus</p> <p>Staph. epidermidis</p> <p>Raramente: Enterobacteriaceae, difteróides, fungos</p> <p>Tardia (> 2 meses pós-operatório):</p> <p>Staph. aureus</p> <p>Staph. epidermidis</p> <p>Streptococcus viridans</p> <p>Enterococcus spp</p>	<p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC₂₄ 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL)</p> <p>+</p> <p>Gentamicina 1 mg / kg IV a cada 8h + Rifampicina 300 mg vo/ IV a cada 8h</p> <p>Consulte Gerenciamento de antimicrobianos em relação à rifampicina</p>	<p>Nenhum</p>	<p>O atraso do uso de rifampicina até que o inóculo bacteriano tenha sido reduzido pode diminuir a probabilidade de surgimento de resistência. Portanto, a identificação do patógeno e as informações de suscetibilidade geralmente devem estar disponíveis antes da adição da rifampicina.</p> <p>Aconselha-se uma consulta cirúrgica precoce, especialmente se a etiologia for S. aureus, evidência de insuficiência cardíaca, presença de diabetes e / ou insuficiência renal ou preocupação com abscesso do anel valvar (JAMA 297:1354, 2007; Clin Infect Dis 44:364, 2007)).</p> <p>Cirurgia valvar precoce e melhora da sobrevida na endocardite de válvula protética por S. aureus Clin Infect Dis 60:741, 2015.</p> <p>Eur J Cardiothorac Surg 38:528, 2010; New Engl J Med 368:1425, 2013; JAMA 312:1323, 2014 Eur J Cardiothorac Surg 38:528, 2010; New Engl J Med 368:1425, 2013; JAMA 312:1323, 2014.</p>	<p>Valva protética implantada <6 meses</p> <p>Daptomicina 8-10 mg/Kg IV</p> <p>+</p> <p>Gentamicina 1 mg/Kg 8/8h IV</p> <p>+</p> <p>Meropenem 1g 8/8h IV</p> <p>Considerar antifúngicos em casos graves</p> <p>Valva protética implantada 6-12 meses</p> <p>Daptomicina 8-10 mg/Kg IV</p> <p>+</p> <p>Gentamicina 1 mg/Kg 8/8h IV</p>

Endocardite, cultura negativa

Sinais e sintomas de endocardite (febre, valvopatia, embolização, evidência de vegetações no ecocardiograma).

Hemoculturas negativas e testes sorológicos não diagnósticos ou outros estudos para patógenos que não crescem bem em meios de cultura de sangue.

Pacientes previamente tratados com antibióticos antes da obtenção de hemoculturas; esses pacientes provavelmente estão infectados com organismos mais típicos que causam endocardite, mas suprimidos por antibióticos:

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
<p>S. aureus</p> <p>Estafilococos coagulase-negativos (infecção da válvula protética).</p> <p>Estreptococos do grupo Viridans (incluindo organismos com deficiência nutricional).</p> <p>Enterococcus spp, grupo HACEK.</p> <p>Pacientes infectados com organismos raros e fastidiosos que não crescem bem em meios de cultura de sangue de rotina (muitas vezes com fatores de risco epidemiológico associados)</p> <p><i>Bartonella sp.</i></p> <p><i>Chlamydia sp.</i></p> <p><i>Brucella sp.</i></p> <p><i>Legionella sp</i></p> <p><i>Tropheryma whipplei</i></p> <p><i>Coxiella burnetii</i></p> <p>Endocardite, febre Q</p> <p>Fungos não Candida (Histoplasma, Aspergillus)</p>				

Infecções por marcapasso / desfibrilador

Presença de marca-passo cardíaco ou desfibrilador implantado.

Hemoculturas positivas para cocos gram-positivos.

Para infecções gram-negativas, a terapia é orientada por resultados de testes de suscetibilidade in vitro.

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
<p>Staphylococcus aureus (40%)</p> <p>Staphylococcus epidermidis (40%)</p> <p>Outras espécies estafilocócicas (10%)</p> <p>Outros organismos potenciais:</p> <p>Bacilos Gram-negativos (5%)</p> <p>Enterococcus sp. (5%)</p> <p>Streptococcus sp (5%)</p> <p>Propionibacterium (agora Cutibacterium acnes) (1-5%)</p> <p>Fungos (5%).</p>	<p>Estafilococos resistentes à meticilina: remoção do dispositivo + Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h</p> <p>Estafilococos sensíveis à meticilina: remoção do dispositivo + Nafcilina 2 gm IV q4h ou Cefazolina 2 gm IV a cada 8h</p> <p>Consulte Administração Antimicrobiana para a duração do tratamento</p>	<p>Estafilococos: remoção do dispositivo + Daptomicina 8-10 mg / kg IV q24h (não aprovado pela FDA)</p>	<p>Duração do tratamento após a remoção do dispositivo:</p> <p>Para infecção de "bolsa" ou subcutânea, hemoculturas negativas: 10-14 dias.</p> <p>Bacteremia, sem evidência de endocardite: pelo menos 14 dias.</p> <p>4-6 semanas para infecção estafilocócicas.</p> <p>A remoção do dispositivo é fundamental para uma maior sobrevivência .(JAMA 307:1727, 2012).</p> <p>Diretrizes britânicas: J Antimicrob Chemother 70:325, 2015.</p>

Pericardite Bacteriana

Doença febril aguda com sinais e sintomas de pericardite, com ou sem tamponamento, incluindo febre, dor no peito, falta de ar, sinais de pressão venosa elevada, taquicardia, hipotensão.

Sinais ecocardiográficos de derrame pericárdico. Líquido pericárdico purulento.

As recomendações são para terapia empírica enquanto os resultados da cultura e da cepa de Gram estão pendentes.

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship

<p>Staph. aureus (MSSA, MRSA)</p> <p>Strep. pneumonia</p> <p>Streptococcus</p> <p>Neisseria meningitidis</p> <p>Enterobacteriaceae</p>	<p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC₂₄ 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) + (Ceftriaxona 2 gm IV q24h ou Cefepime 2 gm IV q12h)</p>	<p>[Vancomicina como acima ou Daptomicina 10 mg / kg IV q24h] + [Ciprofloxacina 750 mg vo duas vezes ao dia ou 400 mg IV duas vezes ao dia ou Aztreonam 2 gm IV q6h]</p>	<p>O uso empírico de vancomicina é recomendado se a prevalência local de MRSA for alta.</p> <p>Use Oxacilina ou Cefazolina para infecção confirmada por MSSA.</p> <p>Pericardiocentese urgente para estabelecer o diagnóstico.</p> <p>Enviar líquido pericárdico para cultura de bactérias, fungos e micobactérias, obter culturas de sangue.</p> <p>A pericardite restritiva crônica ocorre em 20-30% dos casos ((Curr Opin Cardiol 27:308, 2012); esta complicação pode ser evitada pela fibrinólise intrapericárdica precoce ((Crit Care 15:220, 2011).</p> <p>Artigo de revisão: JAMA 314:1498, 2015.</p>	
--	--	--	---	--

Pericardite/Histoplasmose

A pericardite associada à histoplasmose, na maioria dos casos, não se deve à infecção direta, mas sim à inflamação dos linfonodos mediastinais adjacentes.

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship

Histoplasma capsulatum	<p>Sintomas leves: terapia com antiinflamatórios não esteroidais (AINE)</p> <p>Não respondedores de AINEs ou comprometimento hemodinâmico:</p> <p>Prednisona 1 mg / kgvodiariamente diminuída ao longo de 1-2 semanas + Itraconazol 200 mg vo3 vezes ao dia x 3 dias e, em seguida, duas vezes ao dia x 6-12 semanas</p> <p>Remoção de fluido pericárdico para comprometimento hemodinâmico</p>	Nenhum	Diretrizes de tratamento da IDSA: Clin Infect Dis 45: 807, 2007. Ver Eur Heart J 2015; 36: 2921 para diretrizes europeias.	
------------------------	---	--------	--	--

Pericardite, Micobactérias

M. tuberculosis extrapulmonar, cepa sensível às drogas de escolha

Linfadenite, pericardite, tuberculose geniturinária, derrame pleural tuberculoso, TB disseminada (miliar), TB peritoneal.

Apresentação comum de tuberculose em pacientes com HIV / AIDS (Semin Respir Crit Care Med 34:32, 2013).

Para meningite, outras infecções do SNC, ver SNC tuberculoso.

Para infecções ósseas e articulares, consulte Tuberculose, osso e Tuberculose, artrite.

O ensaio Xpert MTB / RIF (Cepheid) teve sensibilidade de 83% para detecção de *M. tuberculosis* em linfonodos, 81% em meningite, mas sensibilidade de apenas 46% para pleurite tuberculosa (Eur Resp J 44: 435, 2014).

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Igual ao primário para tuberculose pulmonar, exceto maior duração para tuberculose no SNC e tuberculose óssea	Igual às alternativas para tuberculose pulmonar	A IDSA recomenda 6 meses para a tuberculose linfonodal, pleural, pericardite, geniturinária e peritoneal.	

	<p>Corticosteróides (ver comentários abaixo)</p> <p>Fortemente recomendado para tuberculose do SNC</p> <p>Deve ser considerado para uso em pacientes selecionados para prevenir pericardite constrictiva</p> <p>Pode ser útil no tratamento da síndrome da resposta inflamatória de reconstituição imune (IRIS) em pacientes com HIV em terapia antirretroviral</p>		<p>Corticosteroides adjuvantes para tuberculose do SNC</p> <p>Adulto: Dexametasona 0,4 mg / kg / dia na semana 1, 0,3 mg / kg / dia na semana 2, 0,2 mg / kg / dia na semana 3, 0,1 mg / kg / dia na semana 4, depois diminuiu gradualmente para parar ao longo de 3-4 semanas.</p> <p>Criança: Dexametasona 0,6 mg / kg / dia ou Prednisolona 4 mg / kg / dia por 4 semanas e então diminuída para parar em 4 semanas.</p> <p>Corticosteroides adjuvantes para pericardite:</p> <p>A prednisolona reduziu a incidência de pericardite e hospitalização, mas não o desfecho composto de morte, tamponamento ou constrição (N Engl J Med 371: 1121, 2014).</p> <p>As diretrizes ATS / CDC / IDSA recomendam o uso seletivo de corticosteroides em pacientes com maior risco de complicações inflamatórias, como aqueles com grandes derrames pericárdicos, altos níveis de células inflamatórias ou marcadores no líquido pericárdico ou com sinais precoces de constrição (Clin Infect Dis 63:e147, 2016).</p>	
--	---	--	--	--

SÍNDROMES FEBRÍLIS

Febre reumática aguda, terapia empírica

Sequelas imunológicas não supurativas 2 a 4 semanas após a faringite por estreptococos do grupo A.

Cinco manifestações principais:

Cardite

Poliartrite migratória de grandes articulações

Evidência de infecção prévia por estreptococos do grupo A

Aumento do título de ASO ou DNAase ou cultura positiva ou teste rápido de antígeno estreptocócico

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
S. piogenes (estreptococos do Grupo A)	<p>Alívio dos sintomas (febre, artrite, artralgia):</p> <p>Aspirina 80-100 mg / kg / dia (pediátrico), 4-8 g / dia (adulto)</p> <p>Pode adicionar Prednisona 2 mg / kgvoq24h (ver Comentários)</p> <p>Erradicação de estreptococos do grupo A</p> <p>Criança: Penicilina V 250 mg votid x 10 dias</p> <p>Adulto: Penicilina V 500 mg votid x 10 dias</p>	<p>Erradicação de estreptococos do grupo A</p> <p>Filho:</p> <p>Penicilina G benzatina</p> <p>Peso > 27 kg: 1.200.000 unidades IM x 1 dose</p> <p>Peso < 27 kg: 600.000 unidades IM x1</p> <p>Cefalexina 25-50 mg / kg / dia voem 2-4 doses divididas x 10 dias</p> <p>Azitromicina 10 mg / kg (dose máxima de 500 mg)vodia 1, a seguir 5 mg / kg (dose máxima de 250 mg)voq24h para os dias 2-5</p> <p>Adulto:</p> <p>Penicilina G benzatina 1,2 milhões de unidades IM x1</p> <p>Cefalexina 500 mg voduas vezes ao dia x 10 dias</p> <p>Azitromicina 500 mg vodia 1, a seguir 250 mg q24h dias 2-5</p>	<p>A revisão da Cochrane não encontrou nenhuma evidência de benefício dos corticosteroides ou IVIG em comparação com a aspirina (Cochrane Database Syst Rev May 28;5:CD003176, 2015)</p> <p>References: Lancet 366:155, 2005; Pediatr Emerg Care 28:1185, 2012.</p>

Tromboflebite supurativa do seio cavernoso (séptica)

Infecção sinusal precipitada por infecção contígua nos seios esfenoidal ou etmoidal.

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
<p>Depende do local primário de infecção</p> <p>Staph. aureus (70% dos pacientes)</p> <p>Streptococcus sp.</p> <p>H. influenzae</p> <p>Aspergillus sp. ou outros fungos, incluindo mucor (menos comum)</p> <p>Raramente bactérias anaeróbicas, bactérias gram-negativas</p>	<p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC₂₄ 400-600 µg / mL x h + Ceftriaxona 2 gm IV q12h; Cefepime 2 gm IV a cada 8h</p> <p>Se a origem dentária com concomitante aumento do risco de infecção anaeróbia, adicionar Metronidazol 500 mg IV a cada 8h</p> <p>Se a etiologia fúngica, consulte organismo específico.</p>	<p>A heparina é usada, mas não há dados definitivos sobre a eficácia</p> <p>(Daptomicina 8-12 mg / kg IV q24hNAI ou Linezolid 600 mg IV q12h) + Ceftriaxona 2 g IV q12h</p> <p>Se a origem dentária for presumida, adicione Metronidazol 500 mg IV a cada 8h</p> <p>Considere a drenagem cirúrgica em caso de sinusite esfenoidal.</p> <p>Continue com heparina e antibiótico até afebril por 48 horas e leucócitos normais e, a seguir, mude para coumadina por várias semanas</p>		<p>A trombose pode prejudicar a penetração do antibiótico, portanto, a dose mais elevada de Ceftriaxona, bem como proteger o sistema nervoso central.</p>

Infecção de acesso venoso, infecções de corrente sanguínea relacionadas ao cateter

Infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter (CRBI)

Evidência de acesso venoso infectado.

Dados recentes documentam baixo valor preditivo positivo (23%) na cultura semiquantitativa da ponta do cateter Clin Infect Dis 2019; 69: 1797

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	

<p>Depende do ambiente de saúde e da população de pacientes (Clin Infect Dis 62: 1203, 2016)</p> <p>Pacientes de unidade não oncológica: 4 patógenos mais comuns são:</p> <p>Estafilococos coagulase-negativos</p> <p><i>S. aureus</i></p> <p>Espécies não-albicans de <i>Candida</i></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p>Os pacientes da unidade de oncologia sofreram infecção dos organismos acima, mais:</p> <p><i>E. coli</i>, frequentemente resistente à fluoroquinolona</p> <p><i>E. faecium</i>, frequentemente resistente à vancomicina</p> <p><i>Streptococcus viridans</i></p>	<p><i>S. aureus</i> (MSSA ou MRSA):</p> <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir AUC₂₄ alvo preferido 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) x mínimo de 2 semanas (mais se associada a endocardite ou osteomielite)</p> <p><i>S. epidermidis</i>:</p> <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir AUC₂₄ alvo preferido 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) x 10-14 dias (com cateter técnica de bloqueio; consulte Clin Infect Dis 49: 1, 2009) se o cateter for retido ou por 5-7 dias se o cateter for removido.</p>	<p><i>S. aureus</i> ou <i>S. epidermidis</i> ou VRE:</p> <p>Daptomicina 6 mg / kg IV q24h para <i>S. aureus</i>; doses mais altas (8-12 mg / kg q24h).</p> <p>Se for necessário considerar bactérias gram-negativas, adicione cobertura apropriada ao ambiente de atendimento. Ajuste com base em testes de susceptibilidade</p>	<p>Se a linha IV com vários lúmens (canais), é recomendado que as hemoculturas sejam obtidas através de cada canal.</p> <p>Aumento do risco de infecção se a veia femoral for usada, especialmente se o paciente for obeso (JAMA 299:2413, 2008). Uma meta-análise não encontrou aumento no risco de infecção no local da veia femoral (Crit Care Med 40:2479, 2012; Crit Care Med 40:2528, 2012). No entanto, variáveis de confusão não controladas podem ter influenciado os resultados: ou seja, mistura de cateteres impregnados e não impregnados com antibióticos, definição variável de infecção de linha e exclusão inconsistente de obesos mórbidos.</p> <p>Em estudo prospectivo randomizado, bunda do cateter subclávia. com menor risco de infecção e trombose (mas maior risco de pneumotórax) em comparação com os locais jugular e femoral (N Engl J Med 373:1220, 2015). Resumindo, se houver escolha,</p>	
---	---	--	--	--

			<p>sugira evitar o local IV femoral.</p> <p>Diretriz para tratamento de infecção e gerenciamento de cateter (Ann Int Med 2019;171(Suppl.7): S16)</p>	
--	--	--	--	--

Infecção de acesso venoso, cateteres tunelizados ; Infecção de acesso venoso, cateteres em túnel e populações especiais (veia porta) Tromboflebite supurativa da (séptica).

Pessoa com infecção intra-abdominal (por exemplo, apendicite, diverticulite) desenvolve flebite supurativa da veia porta. Também conhecido como pylephlebitis.

Mais comum em casos de pancreatite e diverticulite.

Etiologia ligada à flora intestinal: Enterobacterales, bacilos gram-negativos anaeróbios (*Bacteroides* sp.), *Clostridia* sp., *Streptococcus* GpB, *Streptococcus viridans* e outros.

A flebite pode ser complicada por abscesso (s) hepático (s) supurativo (s) e / ou bacteremia (44% em uma série de casos); *J Gastrointest. Surg* 2016; 20: 656 (UI: 26160320)

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
Enterobacterales: por exemplo, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp. Streptococcus (Grp B) <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i>	Terapia Empírica Se houver baixa prevalência de bacilos Gram negativos multirresistentes (BGN MDR): Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV ao longo de 30 minutos, em seguida, 4 horas depois, comece 3,375 g IV infundido ao longo de 4 horas e repita a cada 8 horas Alergia à penicilina: Ciprofloxacina 400 mg IV q12h + Metronidazol 500 mg IV a cada 8h	Pode-se considerar a terapia de resgate com: Aztreonam 2 gm IV por 3h a cada 8h com concomitante (linhas IV separadas) Cefiderocol 2 g IV a cada 8h infundido ao longo de 3 h	Considerações sobre seleção de drogas antimicrobianas: Para metalcarbapenemase, não há terapia padrão ouro. As combinações de polimixina + meropenem, tigeciclina e rifampicina falharam. Relato de caso de sucesso com a combinação de Aztreonam +

	<p>Se houver alta prevalência de BGN MDR, terapia específica dirigida por resultados de hemocultura</p> <p>Terapia Dirigida / Específica</p> <p>Alta prevalência de BGN MDR ou ESBLs suspeitos / identificados: Meropenem 1-2 gm IV a cada 8h</p> <p>Alta prevalência de GNB produtores de carbapenemase KPC:</p> <p>Freqüentemente suscetível in vitro a:</p> <p>Meropenem-vaborbactam 4 gm IV ao longo de 3 horas e repita a cada 8 horas</p> <p>Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV ao longo de 3 horas</p> <p>Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV q6h ao longo de 30 min</p> <p>BGN MDR produtora de metalocarbapenemase: consulte Gerenciamento de antimicrobianos e terapia alternativa</p>	<p>Eravaciclina 1 mg / kg IV q12h</p>	<p>Ceftazidima-avibactam para infecção por <i>Morganella</i> bacteremia ((Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e02463-18))</p> <p>Sem indicação de terapia anticoagulante</p> <p>Sem indicação para drenagem cirúrgica</p>	
--	--	---------------------------------------	--	--

Bartonella, doença da arranhadura do gato (DAG), linfadenite regional

Síndrome clínica mais comum: Linfadenite regional autolimitada devido a *Bartonella henselae* após contato entre um paciente imunocompetente e um gato, especialmente um gato jovem. Ocorre com ou sem infecção disseminada.

Diagnóstico:

Teste de anticorpos positivo para *Bartonella henselae*

Outros métodos de diagnóstico raramente usados: PCR em aspirado de nódulo ou biópsia com granulomas e um resultado positivo

Coloração de prata Warthin-Starry.

Referência: Intl J Antimicrob Agents 44:16, 2014

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
Bartonella henselae	<p>Linfadenite em paciente imunocompetente:</p> <p>Adulto: Azitromicina 500 mg vox 1 dose, depois 250 mg vo/ dia x 4 dias</p> <p>Pediátrico (peso <45 kg): solução oral de azitromicina 10 mg / kgvox 1 dose, depois 5 mg / kg / diavox 4 dias</p> <p>Se for intolerante à azitromicina:</p> <p>Claritromicina 500 mg voduas vezes ao diax 7-10 dias</p> <p>Rifampina 300 mg voduas vezes ao diax 7-10 dias..</p> <p>TMP-SMX DS, um lancevox 7 a 10 dias</p> <p>Ciprofloxacina 500 mg voduas vezes ao diax 7-10 dias</p> <p>Infecção hepatossplênica ou disseminada:</p> <p>Adulto, regime preferido:</p> <p>(Rifampicina 300 mg IV /voduas vezes ao dia+ Azitromicina 500 mg vox uma dose, depois 250 mg / dia) x 10-14 dias.</p> <p>Alternativa:</p> <p>(Rifampicina 300 mg IV /voduas vezes ao dia+ Gentamicina 2 mg / kg x</p>	Nenhum		<p>Ver Am Fam Physician 83: 152, 2011; Intl J Antimicrob Agents 44:16, 2014.</p> <p>As reações de Jarisch-Herxheimer ocorreram após as primeiras doses do antibiótico.</p> <p>Lembre-se de verificar se há interações medicamentosas em pacientes que receberam rifampicina.</p>

	<p>uma dose e, em seguida, 1,5 mg / kg a cada 8h) X 10-14 dias</p> <p>Considere corticosteroides adjuvantes para infecção grave ou persistente</p> <p>Infecção neurológica e / ou ocular (neuroretinite):</p> <p>Regime preferido para adultos:</p> <p>Doxiciclina 100 mg IV /vduas vezes ao dia+ rifampicina 300 mg IV /vduas vezes ao diajuntos por 4-6 semanas (Ref: Intl J Antimicrob Agents 44:16, 2014)</p> <p>Alternativas:</p> <p>Rifampicina + azitromicina (como acima) x 4-6 semanas</p> <p>Rifampicina (como acima) + TMP-SMX - DS, um lancevox 4-6 semanas</p> <p>Criança (idade <8 anos): [Azitromicina 10 mg / kg no dia 1, então 5 mg / kg x 4 dias OU TMP-SMX 8 mg / kg / dia (TMP comp) em 2 doses divididas] + Rifampina 10 mg / kg q12h (máx. 600 mg / dia) x 4-6 semanas</p> <p>Recomendar corticosteroides adjuvantes</p>			
--	---	--	--	--

Endocardite, Bartonella sp.

Bartonella é a segunda causa mais comum de endocardite com cultura negativa

A endocardite por *Bartonella quintana* está associada ao alcoolismo, falta de moradia e piolhos corporais.

está associada a gatos e doenças valvares.

Diagnóstico (ver J Clin Micro 2019; 57: e00114-19 para vantagens e limitações desses métodos):

RT-PCR específico e Cultura para *Bartonella* sp. para *Bartonella* de válvula cardíaca ressecada

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
<i>Bartonella henselae</i>	<p>Terapia específica:</p> <p>Doxiciclina 100 mg IV /vduas vezes ao dia x 6 semanas + Gentamicina 1 mg / kg IV a cada 8h x primeiras 2 semanas</p> <p>Níveis séricos alvo de gentamicina: pico 3-4 ug / ml e vale <1 ug / ml</p> <p>A duração da terapia com doxiciclina depende da cirurgia de ressecção da válvula:</p> <p>Se a válvula infectada for ressecada, continue a doxiciclina por mais 6 semanas</p> <p>Se não houver cirurgia de válvula, continue a doxiciclina por mais 3 meses</p> <p>Se não puder usar doxiciclina, substitua, Azitromicina 500 mg IV /vouma vez ao dia e combine com gentamicina por 14 dias</p> <p>Se a válvula infectada for ressecada cirurgicamente, continue a azitromicina por mais 3 meses</p> <p>Se a válvula infectada não for ressecada, continue a azitromicina por mais 6 meses</p>	<p>Se a toxicidade da gentamicina impedir seu uso, sugere-se uma consulta:</p> <p>Doxiciclina como acima + rifampicina 300 mg IV /vduas vezes ao diadurante os primeiros 14 dias</p>	<p>A resistência de Bartonella à doxiciclina não foi documentada; portanto, as falhas no tratamento provavelmente indicam recidiva, não resistência.</p> <p>TMP-SMX, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 1^a geração e penicilinas não são previsivelmente ativos contra Bartonella quintana e não devem ser usados.</p> <p>Revisão: Clin Micro Rev 2017;30:709</p>

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Abcesso cerebral bacteriano

Presença de febre (mas apenas em 50%), cefaléia, estado mental alterado, sinais e sintomas neurológicos focais, convulsões.

Streptococcus grupo anginosus é especialmente propenso a produzir abscessos

Resenha: New Engl J Med 371: 447, 2014

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
<p>-Streptococcus sp.(60-70%)</p> <p>-Bacteroides sp. (20-40%)</p> <p>-Enterobacteriaceae (25-33%)</p> <p>-Staphylococcus aureus (10-15%) (geralmente pós-trauma,pós-neurocirurgia ou em pacientes bacterêmicos);</p> <p>-Grupo Streptococcus anginosus (anteriormente Streptococcus milleri)</p> <p>-Nocardia sp. (hospedeiro imunocomprometido)</p> <p>-Listeria sp.</p>	<p>- Ceftriaxona 2 g IV q12h ou Cefotaxima 2 g IV q4h (quando disponível fora dos EUA) ou Cefepima 2 g IV a cada 8h)</p> <p>+</p> <p>Metronidazol 500 mg IV q6-8h)</p> <p>Se suspeitar de Staph. aureus (por exemplo, pós-trauma,pós-neurocirurgia, suspeita de disseminação hematogênica), adicione :</p> <p>-Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir AUC 24 de 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina ; alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) para cobrir MRSA até que os resultados da cultura estejam disponíveis</p>	<p>- Penicilina G 3-4 milhões de unidades IV q4h</p> <p>+</p> <p>Metronidazol 500 mg IV q6-8h</p> <p>-Meropenem 2 gm IV a cada 8h</p> <p>Adicionar Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir o alvo preferido AUC 24 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina ; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) ou Linezolida 600 mg IV /voq12h para o regime se S.aureus for uma possibilidade</p>	<p>- Se a infecção for de um local contíguo (por exemplo, oral, odontogênico, seios da face, mastoide) e as culturas do abscesso não forem obtidas ou não forem consideradas confiáveis devido à terapia antimicrobiana anterior, continue o regime empírico incluindo cobertura anaeróbica.</p> <p>Duração da terapia : Normalmente 6-8 semanas, com a duração mais curta para aqueles com cerebrite apensas ou abscesso drenado, mais longa para abscessos não drenados ou encapsulados, abscessos múltiplos ou localizados, abscesso em um hospedeiro imunocomprometido.</p> <p>Obtenha culturas sempre que possível, de preferência antes de iniciar antibióticos, se o paciente estiver estável e o procedimento puder ser realizado em algumas horas.</p>	<p>Comunitário</p> <p>Ceftriaxona 2g IV 12/12h</p> <p>+</p> <p>Metronidazol 500 mg IV 8/8h</p> <p>+</p> <p>Oxacilina 2g IV 4/4h</p> <p>(Indicado para pacientes usuários de drogas endovenosas ou com lesões cutâneas ou disseminação hematogênica)</p> <p>Tratamento após cultura de material: Orientar de acordo com antibiograma</p>

			O abscesso cerebral pode ocorrer como uma complicação rara da síndrome de Lemierre (Lancet Infect Dis 12:808, 2012).	
--	--	--	--	--

Nocardia, Abscesso cerebral

Geralmente ocorre em hospedeiros imunocomprometidos, frequentemente com infecção pulmonar concomitante ou outra evidência de doença disseminada. Pode ocorrer com meningite e / ou ventriculite.

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
Nocardia asteroides Nocardia brasiliensis Nocardia farcinica e outras espécies	[TMP-SMX (15 mg / kg / dia TMP), (75 mg / kg / dia SMX) IV / dividido em 2-4 doses] + Imipenem-cilastatina 500 mg IV q6h Se houver envolvimento de vários órgãos, alguns adicionar Amicacina 7,5 mg / kg a cada 12h. -Consulte os comentários sobre a duração da terapia e redução oral.	- Linezolid 600 mg IV ou via oral, a cada 12h + Meropenem 2 g IV a cada 8h -Consulte os comentários sobre a duração da terapia e redução oral.	<u>Duração do tratamento:</u> Após 3-6 semanas de terapia IV (preferir 6 semanas para pacientes imunocomprometidos , aqueles com doença extensa), mude para a terapia oral; <u>Pacientes imunocompetentes:</u> TMP-SMX , Minociclina o ou Amoxicilina-clavulanato x 3 ou mais meses (mais tempo para meningite, doença extensa). <u>Pacientes imunocomprometidos</u> : Trate com 2 medicamentos por pelo menos um ano.	Para testes de sensibilidade in vitro: entre em contato com o Wallace Lab: (+1) 903-877-7680 ou US CDC (+1) 404-639-3158. -O TMP-SMX continua sendo uma droga de escolha para infecção por nocardia do SNC. -Resistência in vitro a TMP-SMX relatada (Clin Infect Dis 51:1445, 2010). Se o organismo for resistente a sulfonamida ou o paciente for alérgico a sulfa, use Amicacina + Imipenem, ou Meropenem ou ceftriaxona. <i>N. farcinica</i> é resistente à Ceftriaxona.

Abscesso cerebral, pós-traumático ou pós-cirúrgico

Febre, alteração do estado mental após traumatismo cranioencefálico ou em paciente pós-neurocirúrgico.

Lesão penetrante na cabeça.

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
<p>Staph. aureus, MRSA e MSSA;</p> <p>- Estafilococos coagulase-negativos</p> <p>- Enterobacteriaceae</p> <p>- Pseudomonas aeruginosa</p> <p>- Streptococos</p> <p>- Anaeróbios</p>	<p>Terapia empírica com resultados de cultura pendentes:</p> <p>-Vancomicina 15-20 mg / kg q8-12h +</p> <p>Cefepime 2 gm IV a cada 8h + Metronidazol 500 mg IV a cada 8h</p> <p>OU</p> <p>-Vancomicina 15-20 mg / kg q8-12h +</p> <p>Meropenem 2 gm IV a cada 8h</p>	<p>Linezolida 600 mg q12hvo/ IV em vez de vancomicina como acima</p>	<p>-Modifique o regime com base nos resultados da cultura de abscesso e nos testes de suscetibilidade.</p> <p>- A duração da terapia não está bem definida, mas é usual de 6 a 8 semanas.</p> <p>-Ajuste a dose de vancomicina para atingir o nível sérico mínimo de 15-20 µg / mL.</p> <p>-A aspiração e / ou drenagem cirúrgica do abscesso é recomendada para diagnóstico e terapia definitiva.</p> <p>-Artigos de revisão: N Engl J Med 2014; 371:447; Clin Microbiol Infect 2017; 23:614; Semin Neurol 2019; 39: 334</p>	<p>Pos neurocirurgia (Eletiva ou trauma)</p> <p>Vancomicina 1g 12/12h IV</p> <p>+</p> <p>Meropenem ou Cefazidima 2g 8/8h IV</p> <p>Tratamento após cultura de material: Orientar de acordo com antibiograma</p>

Encefalite, Encefalopatia

Febre, alteração do nível de consciência (sonolência, confusão, estupor, coma) e déficits neurológicos focais.

Pleocitose do LCR, predominantemente linfócitos.

Declaração de consenso internacional sobre testes de diagnóstico [Clin Infect Dis 57: 1114, 2013](#) .

Revisão de etiologias, tratamento e prognóstico. [Neurology 84: 359, 2015](#))

Revisão de encefalite viral aguda. [N Engl J Med 2018; 379: 557](#)

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
<p>Etiologia é determinada em metade dos casos dos casos com causa conhecida, 20-50% são atribuídos a vírus.</p> <p>H. simplex (HSV) (50-70%), varicela zoster (VZV) Clin Infect Dis 72: 1192, 2021, enterovírus, arbovírus, Nilo Ocidental, raiva, doença da arranhadura do gato, parvo B19</p> <p>Outros:</p> <p>Tuberculose (15%), malária, listeria (10%), R. rickettsia , anaplasma, ehrlichia ou micoplasma</p> <p>(Clin Infect Dis 49: 1838, 2009)</p>	<p><u>Etiologia viral presumida:</u></p> <p>Aciclovir 10 mg / kg IV (infusão durante 1 hora) a cada 8 horas enquanto se aguarda os resultados da PCR do LCR para H. simplex e Varicella zoster.</p> <p><u>Suspeita de R. rickettsii , anaplasma, ehrlichia ou micoplasma:</u></p> <p>Doxiciclina 100 mg IV, a cada 12h;</p> <p>Obs:</p> <p>Modificar o tratamento com base na identificação do patógeno</p>	<p>Nenhum</p>	<p>Considerar etiologias virais 20-50%.</p> <p>Lancet Infect Dis 10: 835, 2010</p> <p>Em pessoas com <30 anos de idade, a encefalite autoimune com anticorpos antireceptor NMDAR foi a causa mais comum de encefalite (41%) Clin Infect Dis 54: 899, 2012</p>

Doença de Lyme

A doença de Lyme neurológica precoce é comumente manifestada como paralisia de Bell unilateral ou bilateral.

Qualquer nervo craniano pode estar envolvido no início da doença de Lyme, mas o sétimo nervo craniano é o mais comum (aproximadamente 80% de todas as neuropatias cranianas de Lyme).

Geralmente ocorre na ausência de meningite concomitante.

Outras apresentações de distúrbios do sistema nervoso periférico incluem: radiculoneurite, plexopatias, mononeuropatia e mononeuropatia múltipla.

Para obter detalhes sobre os métodos de diagnóstico, consulte: [Doença de Lyme, Diagnóstico](#) e [Doença de Infecção Emergente 22: 1169, 2016](#).

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<p>Exame CSF negativo</p> <p><u>Adulto:</u></p> <p>-Doxiciclina 100mg 2x ao dia por 14 dias</p> <p>-Amoxicilina 500mg 3x ao dia por 14 dias</p> <p><u>Criança:</u></p> <p>-Doxiciclina 4,4 mg / kg 2x ao dia por 21 dias (máx. 200 g / dia)</p> <p>- Amoxicilina 50 mg / kg / dia dividido 3 x ao dia por 28 dias.</p> <p><u>Hospitalizado</u></p> <p>Ceftriaxona 2 g IV, 24/24h (adulto) ou 50-75 mg / kg IV, 24/24h (criança), por 14 dias.</p> <p><u>Ambulatório</u></p> <p>Doxiciclina 100 mg 2 x ao dia ou 200 mg uma vez ao dia, por 14 dias (use apenas se não houver envolvimento da coluna ou do cérebro parenquimatoso; nesses ambientes, a terapia IV é garantida)</p> <p><u>Dose pediátrica ambulatorial:</u></p>	<p><u>Adulto</u></p> <p>Cefuroxima axetil 500 mg 2 x ao dia por 14 dias ou, se o exame do LCR anormal, Ceftriaxona 2 g IV q24h por 14 dias</p> <p>Criança (idade ≥8 anos): Ceftriaxona 50-75 mg / kg / d IV x 14 dias.</p> <p>-Penicilina G: 5 milhões de unidades IV, 6/6h, por 14 dias</p> <p>-Cefotaxima: 2g IV, 8/8h, por 14 dias (quando disponível).</p> <p><u>Pediatria:</u></p> <p>A doxiciclina pode ser administrada com segurança por até 21 dias, independentemente da idade</p> <p>AAP Red Book 2018, Seção 4; J Pediatr 166: 1246, 2015).</p>	<p>Pediatria: a doxiciclina pode ser administrada com segurança por até 21 dias, independentemente da idade.</p> <p>AAP Red Book 2018, Seção 4; J Pediatr 166: 1246, 2015.</p> <p>Sugira avaliação do LCR para excluir meningite de Lyme</p> <p>Se o exame do LCR for negativo, use um esquema oral.</p> <p>Se o exame de LCR mostrar pleocitose, use o esquema IV: Ceftriaxona.</p> <p>Ver Avaliações: N Engl J Med 370: 1724, 2014; JAMA 315: 1767 e 2461, 2016.</p> <p>Riscos da terapia IV: infecção de linha ou trombose; pseudolítase de cristais de ceftriaxona.</p> <p>Resenha em JAMA 315: 1767, 2016</p>

	Doxiciclina 2,2 mg / kg 2x ao dia (max.dose 200 mg / dia), por 14 dias			
--	--	--	--	--

Meningite, Terapia Empirica Pré-termo à <1 mês

Terapia empírica para meningite em prematuros e bebês com idade <1 mês.

Apresentação geralmente sutil com achados inespecíficos, como alimentação inadequada ou vômitos, letargia, irritabilidade

Febre ou hipotermia em cerca de 60%

Rigidez nuchal geralmente não está presente

A meningite pode estar presente em até 15% se crianças com bacteremia

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
Strep do grupo B (Streptococcus agalactiae). - E. coli -Outros Gram-negativos S. pneumoniae, Enterococcus sp. - outros Gram-positivos Listeria sp .	Ampicilina 75-100 mg / kg IV, 6/6h + Cefotaxima [100-150 mg / kg / dia div em 8-12h (idade 0-7 dias) ou 150-200 mg / kg / dia div em 6-8h (idade 8-28 dias)] + Gentamicina 2,5 mg / kg IV 8/8h ou 5-7 mg / kg IV 24/24h Ceftriaxona 100 mg / kg / dia pode ser usada em bebês a termo sem hiperbilirrubinemia Cefotaxidima 100 mg / kg / dia - div 8/8h Cefepime 100mg / kg / dia div a cada 8h podem	1ª opção Ampicilina 75-100 mg / kg IV 6/6h + Ceftazidima 50 mg / kg IV, 8/8h 2ª opção Ampicilina 75-100 mg / kg IV, 6/6h + Cefepima 50 mg / kg IV 8/8h 3ª opção Ampicilina 75-100 mg / kg IV 6/6h + Ceftriaxona 50 mg / kg IV q12h (ver Comentários)	Os regimes primários e alternativos são strept ativos contra o Grupo B, a maioria dos coliformes e Listeria . Alguns especialistas ainda preferem ampicilina e gentamicina para doença de início precoce (<7 dias de vida), especialmente em populações com taxas mais altas de estreptococos do Grupo B e Listeria . No entanto, com o aumento da frequência de E. coli resistente à ampicilina e Klebsiella intrinsecamente resistente, isso pode não ser o ideal -Citrobacter é uma causa rara de meningite neonatal, mas frequentemente leva ao abscesso cerebral. Imagem necessária -Cefotaxima (quando disponível) ou cefalosporina alternativa de 3ª / 4ª geração deve ser	Etiologia Streptococo do grupo B Bacilos entéricos gram negativos (Principalmente E. coli) Listeria monocytogenes Antibioticoterapia 1 opção Ampicilina + Cefotaxima 2 opções Ampicilina +

	<p>ser usados como alternativas à cefotaxima se a ceftriaxona for contra-indicada</p> <p>-Terapia intraventricular não recomendada</p> <p>-Ajuste a terapia para o organismo específico, uma vez identificado</p>	<p>4ª opção</p> <p>Ampicilina 75-100 mg / kg IV q6h + Gentamicina 2,5 mg / kg IV 8/8h ou 5-7 mg / kg IV 24/24h</p> <p>Se houver um alto risco de MRSA (por exemplo, presença de shunt ou reservatório intraventricular), use Vancomicina + Cefotaxima.</p> <p>Altere o regime depois que os dados de cultura / sensibilidade estiverem disponíveis Lancet Infect Dis 10:32, 2010</p>	<p>incluída se houver suspeita de E. coli ou outros organismos gram-negativos devido às altas taxas de resistência à ampicilina.</p> <p>-A ceftriaxona deve ser usada com cautela em neonatos . Pode deslocar a bilirrubina, embora o risco não seja claro. O monitoramento da bilirrubina é importante. Foi relatada colestase. A co-administração de ceftriaxona e soluções IV contendo cálcio pode resultar em complicações graves.</p> <p>Paediatr Drugs. Fevereiro de 2017; 19 (1): 21-34</p> <p>-Se o bebê prematuro com longa permanência no berçário, Staph. aureus , enterococos e coliformes resistentes são patógenos potenciais.</p>	<p>Aminoglicosídeo</p> <p>(Só utilizar aminoglicosídeo na absoluta impossibilidade de utilização de Cefotaxima ou Ceftriaxona)</p>
--	---	---	---	--

Tratamento Empírico- Idade de 1 mês a 50 anos

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				Guia FMUSP
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
-Streptococcus pneumoniae -Meningococos -H. influenzae (agora muito raro) -Listeria monocytogenes (paciente imunossuprimida ou	<u>Adulto</u> -Cefotaxima 2 g IV , a cada 4–6h (quando disponível fora dos EUA) ou Ceftriaxona 2 g IV, 12/2h + Vancomicina 45-60 mg / kg / dia IV, dividido em doses, a cada 6-8h +	<u>Adulto:</u> Meropenem 2 g IV, 8/8h + Vancomicina 500-750 mg IV, 6/6h (até um máximo de 2-3 g / dia) + Dexametasona (ver Primário)	N. meningitidis: Teste de suscetibilidade recomendado antes de mudar de ceftriaxona empírica ou cefotaxima para penicilina ou ampicilina: aumento relatado nos EUA na incidência de	Antibioticoterapia 1 opção Ceftriaxona 2 opções Penicilina cristalina

<p>imunocomprometida, gravidez)</p> <p>-S. agalactiae e E. coli (idade 1-23 meses)</p>	<p>Dexametasona 0,15 mg / kg IV a cada 6h, por 2-4 dias administrado com ou imediatamente antes da 1ª dose de antibiótico</p> <p>-Se Listeria for uma consideração, adicione Ampicilina 2 g IV q4h ao regime</p> <p><u>Pediátrico:</u></p> <p>Cefotaxima 225-300 mg / kg / dia IV dividido, a cada 6-8h (quando disponível)</p> <p>ou Ceftriaxona 100 mg / kg / dia IV dividido q12h)</p> <p>+</p> <p>Vancomicina 60 mg / kg / dia div q6h</p> <p>+/-</p> <p>Dexametasona 0,15 mg / kg IV a cada 6h, por 2-4 dias administrado com ou imediatamente antes da 1ª dose de antibiótico para H. influenzae .</p> <p>Ainda não existem dados adequados para apoiar o uso de dexametasona em crianças para S. pneumoniae</p>	<p><u>Para pacientes com alergia grave à penicilina:</u></p> <p>Cloranfenicol 12,5 mg / kg IV, 6/6h (máx. 4 g / dia) (para cobrir meningococo)</p> <p>+</p> <p>TMP-SMX 5 mg / kg q6-8h (para cobrir Listeria se o paciente for imunocomprometido)</p> <p>+</p> <p>Vancomicina</p> <p><u>Pediátrico</u></p> <p>Meropenem 40 mg / kg IV a cada 8h</p> <p>+</p> <p>Vancomicina 60 mg / kg / dia q6h (2x a dose padrão para adultos)</p> <p>+/-</p> <p>Dexametasona (ver Regime Primário)</p>	<p>resistência à penicilina e / ou ciprofloxacina MMWR 69: 735, 19 de junho de 2020 ; CDC HAN No. 433, 18 de junho , 2020.</p> <p>-Repetir LP não é recomendado rotineiramente.</p> <p>-Alta taxa de falha do cloranfenicol em pacientes com estreptococos resistentes à penicilina . pneumoniae</p> <p>Lancet 339: 405, 1992</p> <p>Lancet 342: 240, 1993</p> <p>-Dexametasona: valor documentado em crianças com H. influenzae B (mas não documentado para S. pneumoniae) e adultos com Strep pneumoniae Neurology 79: 2177, 2012 , Lancet 380: 1693, 2012 e possível benefício em neonatos Cochrane Database Syst Rev 2015 11 de novembro; (11) CD010435. O</p> <p>O uso em crianças em populações com altas taxas de vacinação contra o Hib é controverso</p>	
--	--	---	---	--

			<p>Eur J Paediatr Neurol.</p> <p>2013 Jan; 17 (1): 24-8</p> <p>Consulte também imunização meningocócica (CDC):</p> <p>Cronograma de imunização infantil (do nascimento aos 18 anos)</p> <p>Cronograma de imunização de adultos (por vacina e faixa etária)</p> <p>Referências:</p> <p>Lancet 380: 1693, 2012, N Engl J Med 364: 2016, 2011</p>	
--	--	--	--	--

Tratamento Empírico- Idade >50 anos

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
<p>-Neisseria meningitidis (~ 50%)</p> <p>- Streptococcus pneumoniae (~ 40%)</p> <p>-Listeria monocytogenes (~ 5%)</p> <p>-De outros</p>	<p>Ampicilina 2 g IV, 4/4h)</p> <p>+</p> <p>Ceftriaxona 2 g IV 12/12h</p> <p>ou Cefotaxima 2 g IV 6/6h (quando disponível fora dos EUA))</p> <p>+</p> <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h</p> <p>+</p> <p>Dexametasona 0,15 mg / kg IV 6/6h x 2 –4 dias</p>	<p>Para paciente com alergia grave à penicilina, impedindo o uso empírico de qualquer beta-lactâmico:</p> <p>1ª opção:</p> <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV, a cada 8-12h</p> <p>+</p> <p>Aztreonam 2 g IV, 6/6h + TMP-SMX 5 mg / kg q6–8h.</p>	<p>Regime personalizado com base nos resultados de testes de cultura e suscetibilidade.</p> <p>N. meningitidis : teste de suscetibilidade recomendado antes de mudar de ceftriaxona empírica ou cefotaxima para penicilina ou ampicilina:</p> <p>MMWR 69: 735, 19 de junho de 2020</p> <p>CDC HAN No, 433, 18 de junho , 2020).</p>

	(1ª dose 15-20 min. Antes ou concomitante com a 1ª dose de antibiótico)	<p>2ª opção:</p> <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV, a cada 8-12h</p> <p>+</p> <p>Moxifloxacina 400 mg IV, 24/24h ou</p> <p>Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 8h)</p> <p>+</p> <p>TMP-SMX 5 mg / kg, a cada 6-8h .</p>	<p>A PCR realizada no LCR pode estabelecer o diagnóstico em casos de cultura negativa.</p> <p>Descontinue a dexametasona se o patógeno isolado for outro que não <i>S. pneumoniae</i></p> <p>(consulte Cochrane Database Syst Rev. 2015 Set 12; 9: CD00440 para meta-análise sobre os benefícios dos corticosteróides).</p> <p>Se a vancomicina for usada, atingir concentrações séricas mínimas de 15-20 µg/mL. Diretrizes da Sociedade Europeia de Microbiologia e Doenças Infecciosas</p> <p>Clin Microbiol Infect 2016, maio; 22 Suplemento 3: S37-62.</p>	
--	---	--	--	--

Meningite bacteriana, bacterioscopia positiva pelo Gram

Meningite bacteriana aguda: organismo visto na coloração de Gram do LCR

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
<p>Diplococos Gram-positivos: <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Diplococos Gram-negativos: <i>Neisseria meningitidis</i></p>	<p>Diplococos Gram-positivos:</p> <p><i>S. pneumoniae</i></p> <p>Ceftriaxona 2 g IV cada 12h ou</p> <p>Cefotaxima 2 g IV, a cada 4-6h +</p>	<p>Diplococos Gram-positivos: <i>S. pneumoniae</i></p> <p>Meropenem 2 g IV a cada 8h ou</p>	<p>Dexametasona deve ser iniciada antes ou ao mesmo tempo que a primeira dose de antibiótico (mas pode ser eficaz se administrada nas 4</p>

<p>Bacilos Gram-positivos ou cocobacilos: <i>Listeria monocytogenes</i></p> <p>Bacilos Gram-negativos: <i>Haemophilus influenzae</i>,</p> <p>Gram-negativos entéricos e <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Vancomicina 500-750 mg IV, a cada 6h</p>	<p>Moxifloxacina 400 mg IV a cada 24h</p>	<p>horas após a primeira dose) em pacientes com suspeita de estreptococos. pneumoniae ou suspeita de H. influenzae na cepa de Gram.</p> <p>Dose: 0,15 mg / kg q6h IV x 4 dias; não precisa ser administrado ou continuado para meningite causada por outros organismos.</p>
	<p>Diplococos Gram-negativos:</p> <p><i>N. meningitidis</i></p> <p>Ceftriaxona 2g IV 12/12h ou</p>	<p>Diplococos Gram-negativos: <i>N. meningitidis</i></p> <p>Ampicilina 2 g 4/4h ou</p>	
	<p>Cefotaxima 2g IV, a cada 4-6h ou</p> <p>Penicilina G 4 milhões de unidades IV, 4/4 horas</p>	<p>Moxifloxacina 400 mg IV 24/24h ou</p> <p>Cloranfenicol 1 g IV 6/6h</p>	
	<p>Bacilos Gram-positivos ou cocobacilos: <i>L. monocytogenes</i></p> <p>Ampicilina 2 g IV 4/4h ±</p> <p>Gentamicina 2 mg / kg de dose de carga, em seguida, 1,7 mg / kg 8/8h</p>	<p>Bacilos Gram-positivos ou cocobacilos: <i>L. monocytogenes</i></p> <p>TMP-SMX 5 mg / kg, a cada 6-8h</p>	
	<p>Bacilos Gram-negativos: H. influenzae, Gram-negativos entéricos , P. aeruginosa</p> <p>Ceftazidima 2 g IV 8/8h ou Cefepime 2 g IV 8/8h)</p> <p>+</p> <p>Gentamicina 2 mg / kg 1ª dose e 1,7 mg / kg 8/8h</p>	<p>Bacilos Gram-negativos: H. influenzae, Gram-negativos entéricos, P. aeruginosa</p> <p>Meropenem 2 gm IV a cada 8h</p>	
	<p>-Para terapia específica (ID e suscetibilidade conhecidas), consulte Meningite, Bacilos Gram-negativos</p>		

Pós-traumática ou pós-neurocirúrgica

Trauma pós-cranioencefálico; pós-neurocirurgia, por exemplo, pós-ventriculostomia, dreno pós-lombar, shunts ventriculoperitoneais. Febre e redução do nível de consciência.

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
<p>-Staphylococcus epidermidis</p> <p>-Staphylococcus aureus</p> <p>Enterobacteriaceae</p> <p>P. acnes</p> <p>-Bacilos Gram-negativos facultativos e aeróbios, para incluir:</p> <p>P. aeruginosa: pode ser multirresistente a medicamentos</p> <p>Acinetobacter: pode ser multirresistente a medicamentos</p> <p>Meningite recorrente pós-trauma: S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis</p>	<p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV, a cada 8-12h para atingir o alvo preferido AUC 24 400-600 µg / mL x hr calculadora de dosagem de AUC de vancomicina alternativa é o vale de 15-20 µg / mL)</p> <p>+</p> <p>Cefepime 2 g IV, 8/8h ou ceftazidima 2 gIV, 8/8h)</p> <p>Obs:</p> <p>Suspenda a vancomicina quando o MRSA for excluído e modifique o regime primário com base nos resultados da cultura.</p> <p>Se bastonetes gram-negativos resistentes e não responderem ao beta-lactama IV, pode ser necessário adicionar terapia intraventricular, consulte os Comentários.</p> <p>Se houver meningite recorrente: Vancomicina como acima</p> <p>+</p>		<p>A vancomicina sozinha não é ideal para S. pneumoniae . Uma vez que S. pneumoniae sensível for identificada, troque para Ceftriaxona ou Cefotaxima .</p> <p>Se houver meningite coliforme ou por P. aeruginosa , alguns adicionam gentamicina intratecal (4 mg a cada 12h nos ventrículos laterais).</p> <p>Use apenas drogas sem conservantes para dosagem intraventricular; pinçar / fechar o cateter por 1 hora após a 1ª dose.</p> <p>Dose diária adulta intraventricular (mg) para instilação no ventrículo lateral (J Microbiol Immunol Infect 47: 204, 2014):</p> <p>Vancomicina 10-20 mg</p> <p>Amicacina 30 mg</p> <p>Gentamicina 4-8 mg</p> <p>Tobramicina 5-20 mg</p> <p>Colistina (colistimetato de</p>	<p>Etiologia</p> <p>S. aureus</p> <p>Pneumococo</p> <p>Bacilo gram negativos não fermentadores</p> <p>Antibioticoterapia</p> <p>1 opção</p> <p>Vancomicina</p> <p>+</p> <p>Cefepime</p> <p>Ou</p> <p>Ceftazidima</p> <p>2 opção</p> <p>Vancomicina</p> <p>+</p> <p>Meropenem</p>

	Ceftriaxona 2 g IV 12/12h ou Cefotaxima 2 g IV 4/4h (quando disponível fora dos EUA)) + Dexametasona 0,15 mg / kg IV 6/ 6h x 2-4 dias		sódio) 10 mg por dia ou 5 mg a cada 12h Polimixina B 5 mg	
--	--	--	---	--

Antibioticoprofilaxia das meningites

A profilaxia depende do patógeno suspeito.

Se **Haemophilus influenzae (Tipo B)** meningite ou doença invasiva:

Grupo de contato próximo: pessoas que residem com o paciente ou um não residente que passou 4 horas ou mais com o paciente índice por pelo menos 5 dos 7 dias anteriores ao dia de hospitalização do paciente.

Contato com creche: quando dois ou mais casos de doença invasiva por Hib ocorreram dentro de 60 dias e crianças não imunizadas ou subimunizadas comparecem à instituição.

Se houver meningite por **Neisseria meningitidis** ou doença meningocócica invasiva:

Contato próximo (por exemplo, colegas de casa, contatos em creches, companheiros de cela); exposição direta e desprotegida a gotículas, secreções nasofaríngeas de caso documentado (por exemplo, intubação, ressuscitação boca a boca, beijo, aspiração nasotraqueal). O ideal é administrar dentro de 24h

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
- <i>Haemophilus influenzae</i> (Tipo B) - <i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> (Tipo B): <u>Pediátrico:</u> Rifampicina 20 mg / kgvo(não deve exceder 600 mg) 24/24h x 4 dias <u>Adultos:</u> Rifampicina 600 mg vo24/24h x4 dias	Nenhum	<i>H. influenzae</i> : <u>-Domicílio:</u> Se houver um contato não vacinado ≤ 4 anos no domicílio, dê Rifampicina a todos os contatos domiciliares. <u>Creches:</u> quimioprofilaxia com rifampicina recomendada em creches quando dois ou mais casos de doença invasiva por Hib ocorreram dentro de 60 dias e crianças não imunizadas ou subimunizadas frequentam as creches; quando a	

	<p><i>N. meningitidis</i>:</p> <p><u>Adulto</u>:</p> <p>-Ciprofloxacina 500 mg vo dose única ou Ceftriaxona 250mg IM x 1 dose ou rifampicina 600 mg vo12/12h x 2 dias</p> <p>-Espiramicina 500 mg vo6/6h x 5 dias (quando disponível; regime profilático primário em muitos países europeus)</p> <p><u>Pediátrico</u>:</p> <p>-Ceftriaxona 125 mg IM x 1 dose (idade <15 anos) ou rifampicina [10 mg / kg (idade ≥1 mês) ou 5 mg / kg (idade <1 mês)], via oral, 12/12h x 2 dias</p> <p>-Espiramicina 10 mg / kg, via oral, 6/6h, por 5 dias (quando disponível; regime profilático primário em muitos países europeus)</p>		<p>profilaxia é indicada, ela deve ser prescrita para todos os participantes, independentemente da idade ou estado da vacina, e para cuidadores de crianças.</p> <hr/> <p><i>N. meningitidis</i> :</p> <p>Se <i>N. meningitidis</i> resistente à rifampicina estiver circulando na comunidade (raro), a profilaxia pós-exposição com Ciprofloxacina ou Ceftriaxona é preferida</p> <p>Emerg Infect Dis 11: 977, 2005</p> <p>Se <i>N. meningitidis</i> resistente à ciprofloxacina estiver circulando na comunidade (raro), a profilaxia pós-exposição com rifampicina ou ceftriaxona é preferida.</p>	
--	---	--	---	--

Infecção do SNC relacionado a shunt ou cateter

Terapia empírica, resultados de cultura pendentes

Meningite relacionada ao dispositivo.

Ventriculite / meningite causada por shunt ventrículo-peritoneal (atrial) infectado, cateter lombar, dreno ventricular externo, outro dispositivo de drenagem de LCR.

Se houver suspeita de infecção por motivos clínicos e as culturas forem negativas, mantenha as culturas por 10 dias para identificar organismos de crescimento lento (por exemplo, *Propionibacterium acnes*).

A maioria das infecções ocorre dentro de um mês após a colocação do shunt.

Diretrizes IDSA: Clin Infect Dis 64: e34, 2017.

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
<p>Estafilococos coagulase-negativos</p> <p>-<i>Cutibacterium</i> (anteriormente <i>Propionibacterium</i>) acnes</p> <p>-<i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>-Bacilos gram-negativos</p> <p>-Difteróides</p> <p>-Espécies de Candida</p>	<p>Empírico:</p> <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV, a cada 8-12h para atingir o alvo preferido AUC 24 400-600 µg / mL x h calculadora de dosagem de AUC de vancomicina ; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL)</p> <p>+</p> <p>Cefepime 2 g IV 8/8h ou ceftazidima 2 g IV 8/8h)</p> <p>Consulte os comentários para a terapia definitiva.</p> <p>Regimes Alternativos</p>	<p>Vancomicina como acima +</p> <p>Meropenem 2 g IV, 8/8h administrado ao longo de 3 horas</p> <p>Alergia beta-lactâmica grave: Vancomicina</p> <p>+</p> <p>Ciprofloxacina 400 mg IV 8/88h ou Aztreonam 2 g IV 6/6h)</p>	<p>A remoção do shunt em dois estágios é o tratamento ideal para pacientes dependentes de shunt Clin Infect Dis 2017, 15 de abril; 64 (8): 989-997.</p> <p><i>S. pneumoniae</i> , penicilina MIC < 0,06 µg / ml→</p> <p>Penicilina G ou Ceftriaxona</p> <p><i>S. pneumoniae</i> , CIM de penicilina > 0,12 µg / ml, CIM de ceftriaxona <1 µg / ml→Ceftriaxona ou Cefotaxima *</p> <p><i>S. pneumoniae</i> , penicilina MIC > 0,12 µg / ml, ceftriaxona MIC > 1 µg / ml→Vancomicina + Ceftriaxona ou Cefotaxima *</p> <p>Enterobacteriaceae→ Ceftriaxona ou Cefotaxima * ou Cefepima</p> <p>Enterobacteriaceae, produtor de ESBL→ Meropenem</p>	<p>Empírico</p> <p>Vancomicina</p> <p>+</p> <p>Cefepime</p> <p>Ou</p> <p>Ceftazidima</p>

			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> → Cefepime ou Meropenem * quando disponível fora dos EUA .	
--	--	--	---	--

Meningites - Terapia Específica

Bacilos Gram-Negativos

Até 1/3 das meningites são causadas por bacilos Gram-negativos; os fatores de risco incluem: traumatismo cranioencefálico, neurocirurgia, presença de um shunt de LCR ou outro dispositivo neurocirúrgico e vazamento de LCR. A mortalidade é de 40-80%

As terapias sugeridas abaixo pressupõem uma cultura positiva do LCR com relato de suscetibilidade in vitro.

Vários fatores influenciam a escolha da terapia específica: determinação da suscetibilidade ou resistência in vitro, grau de penetração do fármaco no LCR (o ideal é que os níveis de LCR sejam 10X maiores do que o MIC in vitro), coexistência de comorbidades, necessidade de atividade bactericida devido à ausência de complemento e atividade opsonina no LCR e alergia a antibióticos no paciente. A seguir estão os regimes comumente empregados.

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide			
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship
- <i>Escherichia coli</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Outros coliformes e outros bacilos gram-negativos	Selecione o regime com base na identificação do patógeno relatada e na suscetibilidade in vitro. Terapia específica. Esquema adulto inicial em pacientes sem evidência de resistência significativa aos antibióticos: Cefazidima 2 g IV 8/8h ou Cefepima 2 g IV 8/8h)	Opções para infecção por bactérias resistentes a beta-lactâmicos, culturas persistentemente positivas ou alergia a antibióticos. TMP-SMX 5 mg / kg (componente TMP) IV 6/6h Se houver resistência devido ao organismo Gram-negativo produtor de ESBL:	Considerações sobre seleção de drogas antimicrobianas: -Aztreonam: É preciso ter certeza de que é suscetível in vitro tão facilmente hidrolisado por bactérias produtoras de ESBL. Boa penetração do LCR.

	<p>+</p> <p>Gentamicina 2 mg / kg primeira dose, depois 1,7 mg / kg 8/8h</p> <p>Definitivamente, precisa da adição de gentamicina se <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Demora 2-4 dias em adultos e 3-8 dias em neonatos para "esterilizar" o LCR.</p> <p>A duração do tratamento é geralmente de 21 dias</p> <p>A terapia com dexametasona (esteróide) não é recomendada</p>	<p>-Meropenem 2 gm IV 8/8h infundido ao longo de 4 horas (otimiza a penetração no LCR:</p> <p>Antimicrob Agts Chemother 2016; 60: 6619 ; World Neurosurg 2017,98: 525</p> <p>Se o isolado for resistente a todos os antibióticos beta-lactâmicos:</p> <p>-Ciprofloxacina 400 mg IV, a cada 8-12h (a cada 8h para <i>Pseudomonas</i>)</p> <p>-Moxifloxacina 400 mg IV, a cada 24h (excelente penetração no LCR, mas dados limitados sobre a eficácia);</p> <p>Se o paciente tiver alergia beta-lactâmica mediada por IgE grave:</p> <p>Aztreonam 2 gm IV 6/6h</p>	<p>TMP-SMX:</p> <p>Penetra no LCR e é ativo contra muitas espécies de <i>Salmonella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i> e <i>Klebsiella</i>.</p> <p>Outros patógenos menos comuns problemáticos são frequentemente suscetíveis: por exemplo, <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>, <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>Flavobacterium meningosepticum</i> .</p> <p>Pode ter atividade sinérgica com gentamicina</p>	
--	--	--	---	--

Haemophilus influenzae

Terapia específica para meningite causada por *Haemophilus influenzae* .

Cultura positiva de LCR com resultados de suscetibilidade in vitro disponíveis.

Considere PCR para casos de suspeita clínica de meningite bacteriana com coloração Gram negativa e cultura negativa.

Um foco parameningeo (sinusite, otite) de infecção geralmente está presente em adultos.

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
<i>Haemophilus influenzae</i>	A dexametasona 0,15 mg / kg q6h deve ser administrada antes ou	Se β-lactamase negativo e suscetível		Ceftriaxona

	<p>concomitantemente com a primeira dose de antibiótico e continuada por 4 dias em casos confirmados microbiologicamente.</p> <p>Crianças: Ceftriaxona 50 mg / kg IV q12h (máximo 4 g / dia)</p> <p>Adulto: ceftriaxona 2 g IV q12h</p>	<p>à ampicilina, pode-se usar Ampicilina</p> <p><u>Crianças:</u> Ampicilina 300 mg / kg / dia dividida em 6 doses, até o máximo de 12 g / dia</p> <p><u>Adultos:</u> Ampicilina 2 g IV 4/4h</p> <p>Meropenem 2 g IV 8/8h (adultos)</p> <p>Alergia à penicilina:</p> <p>Cloranfenicol 75-100 mg / kg / dia IV, dividido a cada 6 horas (máximo 4 g / dia, doses menores em neonatos); Ver comentários</p> <p>Adulto: Aztreonam 2 g IV q6h</p>	<p>Pouco comum desde a introdução da vacina de H. influenzae tipo B (ver</p> <p><u>Quimioprofilaxia:</u></p> <p>Contatos domésticos : quimioprofilaxia com rifampicina 20 mg / kg oral (dose máxima de 600 mg) uma vez por dia x 4 dias para indivíduos com idade ≥ 1 mês e 10 mg / kg uma vez por dia x 4 dias para idade < 1 mês é recomendado para pacientes índice (a menos que tratados com cefotaxima ou ceftriaxona) e todos os contatos domiciliares em domicílios com membros com idade < 4 anos que não foram totalmente vacinados ou membros com idade < 18 anos que são imunocomprometidos, independentemente de seu estado de vacinação.</p> <p>Contatos de creches : a quimioprofilaxia com rifampicina é recomendada em creches quando dois ou mais casos de doença invasiva por Hib ocorreram dentro de 60 dias e crianças não imunizadas ou subimunizadas comparecem ao estabelecimento; quando a profilaxia é indicada, ela deve ser prescrita para todos os participantes, independentemente da idade ou estado da vacina, e para cuidadores de crianças.</p> <p>Referências:</p> <p>Lancet Infect Dis 14:70, 2014</p> <p>J Infect Chemother 2017 Jul; 23 (7): 427-438).</p>	<p>Ou</p> <p>Cloranfenicol</p>
--	---	--	---	--------------------------------

--	--	--	--	--

Listeria monocytogenes

Coloração de Gram (~ 30% são positivas): bastonetes Gram-positivos pequenos, às vezes pleomórficos.

Fatores de risco: idade > 65 anos ou < 30 dias, gravidez, alcoolismo, cirrose ou hospedeiro imunocomprometido.

Freqüentemente, a apresentação é menos aguda do que com outros patógenos bacterianos.

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
<i>Listeria monocytogenes</i>	<p>Ampicilina 2g IV 4/4h ± (gentamicina 2 mg / kg dose de carga, então 1,7 mg / kg 8/ 8h)</p> <p>TMP-SMX 20 mg / kg / dia (com base no componente TMP) dividido q6-12h</p> <p>Bebês: Ampicilina 300-400 mg / kg / dia dividido a cada 6 h, geralmente com Gentamicina 5-7 mg / kg / dia uma vez ao dia ou TMP-SMX +/- Gentamicina</p>	<p>Meropenem 2 g IV 8/8h</p> <p>Linezolida 600 mg IV 12/12h listado como uma opção nas diretrizes da ESCMID</p> <p>Referências: Clin Microbiol Infect 2016; 22 Supl 3: S37</p>	<p>Duração da terapia 3 semanas para meningite, 4-6 para cerebrites ou abscesso cerebral</p> <p>Consulte: Clin Infect Dis 43: 1233, 2006</p>	<p>Ampicilina por 14-21 dias</p> <p>+</p> <p>Aminoglicosídeo por >3 dias</p>

Meningite - manifestação da Doença de Lyme

A encefalite ou meningite pode ser uma manifestação precoce ou tardia da doença de Lyme;

A doença inicial geralmente se apresenta como meningite, neurite craniana, radiculoneurite e, mais raramente, encefalomielite, e tem um início mais rápido da doença. A doença neuroborreliosa de início tardio pode envolver o sistema nervoso periférico ou central e o início é mais insidioso.

Síndromes clínicas variáveis:

Paralisia dos nervos cranianos; na maioria das vezes 7º nervo craniano

Dor de cabeça e pescoço com quadro de LCR consistente com meningite linfocítica asséptica

Comprometimento cognitivo: memória fraca, depressão, sonolência

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	<p>Hospitalizado</p> <p>Ceftriaxona 2 g IV 24/24h (adulto) ou 50-75 mg / kg IV q24h (criança), por 14 dias</p> <p>Ambulatório:</p> <p>Doxiciclina 100 mg vo duas vezes ao dia ou 200 mg vouma vez ao dia, por 14 dias (use apenas se não houver envolvimento da coluna ou do cérebro parenquimatoso; nesses ambientes, a terapia IV é garantida)</p> <p>Dose pediátrica ambulatorial:</p> <p>Doxiciclina 2,2 mg / kg vo duas vezes ao dia (max.dose 200 mg / dia) x 14 dias</p>	<p>Penicilina G 5 milhões de unidades IV 6/6h, por 14 dias</p> <p>Cefotaxima 2 g IV 8/8h, por 14 dias (quando disponível)</p>	<p>Pediatria:</p> <p>A doxiciclina pode ser administrada com segurança por até 21 dias, independentemente da idade.</p> <p>Referências:</p> <p>AAP Red Book 2018, Seção 4, J Pediatr 166: 1246, 2015)</p> <p>Riscos da terapia IV: infecção de linha ou trombose; pseudolitíase de cristais de ceftriaxona.</p> <p>Referências:</p> <p>2020 diretrizes de prática clínica (Neurologia 96: 262, 2021)</p> <p>Resenha em: JAMA 315: 1767, 2016</p>	

Meningite por *Neisseria meningitidis*

Terapia específica / dirigida para meningite por *Neisseria meningitidis*.

LCR anormal com cultura positiva de LCR ou sangue para *Neisseria meningitidis* .

A PCR pode ser útil para a confirmação de casos de cultura negativa.

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide				
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP

<p><i>Neisseria meningitidis</i></p>	<p>Ceftriaxona 2g IV a cada 12/12h , por 7 dias.</p> <p>Penicilina G 4 milhões de unidades IV, 4/4h, por 7 dias</p>	<p>Se for alérgico a beta-lactâmicos: aztreonam 2gm q6h IV</p> <p>Meropenem 2 g IV 8/8h ou Moxifloxacina 400 mg 24/ 24h (experiência clínica limitada)</p> <p>Cloranfenicol 12,5 mg / kg (até 1 g) IV 6/6h (provavelmente menos eficaz do que outros regimes e não recomendado se outras opções estiverem disponíveis).</p> <p>Referências: J Antimicrob Chemother 70: 979, 2015</p>	<p>Aumento da não susceptibilidade à penicilina;</p> <p>Ceftriaxona não afetada, a não suscetibilidade a ela é rara.</p> <p>Referências: Antimicrob Agents Chemother 56: 2268, 2012</p> <p>A dexametasona não tem benefício comprovado na meningite meningocócica e pode ser descontinuada se iniciada empiricamente enquanto se aguarda um diagnóstico microbiológico.</p> <p>Quimioprofilaxia</p> <p>- Rifampicina 10 mg / kg (dose máxima de 600 mg) a cada 12h, por 2 dias (adulto ou criança > 1 mês)</p> <p>Ceftriaxona dose única IM de 250 mg (adulto) ou 125 mg (idade da criança <15 anos</p> <p>Dose única de ciprofloxacina 500 mg (idade > 18 anos; não recomendado para mulheres grávidas ou lactantes, ou se isolados resistentes à ciprofloxacina circulando na comunidade local).</p> <p>Referências:</p>	<p>Penicilina G por 7 dias</p> <p>Ou</p> <p>Ampicilina</p>
--------------------------------------	---	--	--	--

Meningite por *Streptococcus pneumoniae*

BSCAST:

- Meningite causada por *S. pneumoniae* :para uma dose de 2,4 g a cada 6h iv, isolados com CIM $\leq 0,06$ mg/L são sensíveis.
- Na pneumonia causada por *S. pneumoniae* os pontos de corte são relacionados com a dosagem:
 - Para a dose de 1,2 g (2 MU) x 4 iv, isolados com CIM $\leq 0,5$ mg/L são sensíveis.
 - Para a dose de 2,4 g (4 MU) x 4 iv ou 1,2 g (2 MU) x 6 iv, isolados com CIM ≤ 1 mg/L são sensíveis.
 - Para a dose de 2,4 x 6 iv, isolados com CIM ≤ 2 mg/L são sensíveis.

Terapia específica para meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* em adultos.

As recomendações de tratamento assumem o seguinte:

Todos os regimes incluem Dexametasona 0,15 mg / kg IV q6h; a primeira dose é administrada 15-20 minutos antes da primeira dose de antibiótico e, em seguida, continuada por 4 dias

Se a penicilina (ou cefalosporina de terceira geração) MIC ≥ 1 μ g / mL, o exame de LCR deve ser repetido após 24-48 horas para documentar a resposta

Duração do tratamento: 10-14 dias.

Regimes o observações obtidos do site do Sanford Guide			
Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	Guia FMUSP
Penicilina G MIC $< 0,1$ μ g / mL: Penicilina G 4 milhões de unidades IV 4/4h ou Ampicilina 2g IV 4/4h	Penicilina G MIC $< 0,1$ μ g / mL: Ceftriaxona 2g IV 12/12h <hr/> Penicilina G MIC $> 0,1$ e Ceftriaxona MIC $< 0,5$ μ g / mL: -Cefepime 2 g IV 8/8h ou Meropenem 2 g IV 8/8h -Moxifloxacina 400 mg IV 24/24h	Duração da terapia 10-14 dias A PCR em tempo real é altamente precisa no diagnóstico de meningite causada por <i>S. pneumoniae</i> , incluindo casos de cultura negativa. Se estiver usando Vancomicina, meta a concentração sérica mínima de 15-20 μ g / mL. Sensibilidade do teste aos antimicrobianos realmente usados, por exemplo, isolados resistentes à penicilina podem ser relativamente resistentes a outros β -lactâmicos.	Sensível a penicilina Penicilina G Resistente a penicilina e sensível a cefalosporina de terceira geração Ceftriaxona

<p>Penicilina G MIC \geq 0,1 μg / mL e Ceftriaxona MIC $>$ 0,5</p> <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV 8/8h (15-20 μg / mL alvo de vale)</p> <p>+</p> <p>Ceftriaxona 2g IV q12h ou Cefotaxima 2 g IV a cada 4-6h) (quando disponível fora dos EUA)</p> <p>Se Ceftriaxona MIC $>$ 2 μg / mL, adicione Rifampicina 600 mg, oral / IV acima</p>	<p>Penicilina G MIC \geq 0,1 μg / mL e Ceftriaxona MIC $>$ 0,5 μg / mL:</p> <p>-Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8h (alvo de vale 15-20 μg / mL) + Moxifloxacina 400 mg IV 24/24h</p> <p>-Linezolida 600 mg q12h IV</p>	<p>Em um grande estudo de coorte de mais de 1300 pacientes, a dexametasona adjuvante diminuiu significativamente as chances de morte ou desfecho desfavorável pela metade.</p> <p>Referências:</p> <p>Clin Microbiol Infect 2016, maio; 22 Suplemento 3: S37-62.</p> <p>BMC Infect Dis 13:26, 2013</p> <p>Lancet Infect Dis 16: 339, 2016</p>	
---	---	---	--

Para organismo intermediário ou resistente à penicilina (CIM $>$ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Ceftriaxona 2g IV q24h ou Cefotaxima 2g IV q8h (quando disponível fora dos EUA)

Ceftarolina 600 mg IV a cada 12h

Vancomicina 15-20 mg/kg q8-12h (pode ser preferível se penicilina MIC $>$ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Terapia Alternativa

Cepas sensíveis, intermediárias ou resistentes à penicilina (nível alto):

Levofloxacino 750 mg vo/IV a cada 24h ou Moxifloxacino 400 mg vo/IV

Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h

Clindamicina 600 mg IV a cada 8h (documentar a suscetibilidade se a cepa for intermediária ou resistente à penicilina)

TRATO RESPIRATÓRIO

Diretrizes ATS atualizadas (2019) (Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e45).

PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Internado

Referência: Diagnostic Microbiol Infect Dis 2021;99:115246.

O uso de métodos moleculares para detectar patógenos potenciais pode resultar em menos terapia empírica e mais pacientes recebendo terapia antimicrobiana focada que, por sua vez, deve melhorar a segurança e a eficácia dos cuidados clínicos.

Os diagnósticos sugeridos podem não se aplicar ou podem não ser viáveis ou disponíveis em ambientes clínicos individuais.

Lembre-se, PATOGÊNIOS DETECTADOS PODEM ESTAR COLONIZANDO OU INVADINDO.

Cenário clínico

- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em um ambiente adulto de internação.
- Gravidade da doença ou comorbidades suficientes para justificar hospitalização.
- Deve-se obter escarro e hemoculturas, particularmente em pacientes com PAC grave e em pacientes intubados com PAC.

Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Internado

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				Guia FMUSP
Etiologia	Regime primário	Regime alternativo	Stewardship	
<p>Nenhum patógeno identificado na maioria dos casos, patógenos virais mais comuns do que bacterianos (N Engl J Med. 373:415, 2015). Sem comorbidade:</p> <p>Streptococcus pneumoniae</p> <p>Patógenos atípicos:</p> <p>Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii (febre Q)</p> <p>Patógenos virais</p> <p>Comorbidade:</p> <p>Alcoolismo:</p> <p>Streptococcus</p>	<p>Para a duração do tratamento, consulte Stewardship.</p> <p>Ceftriaxona 1-2 g IV q24h ou Ceftriaxona 600 mg IV q12h) + Azitromicina 500 mg IV q24h</p> <p>Levofloxacina 750 mg IV/po q24h (não recomendado como monoterapia para PAC grave)</p> <p>PAC grave: (beta-lactâmico + macrolídeo) ou (beta-lactâmico + fluoroquinolona respiratória) (Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: e45-e67)</p>	<p>Para a duração do tratamento, consulte Stewardship</p> <p>(Ceftriaxona 1-2 g IV q24h ou Ceftriaxona 600 mg IV q12h) + Doxiciclina 100 mg IV/po q12h</p> <p>Moxifloxacina 400 mg IV/po q24h ou Gatifloxacina 400 mg IV/po q24h (fora dos EUA).</p> <p>Ampicilina-sulbactam 3 g IV q6h + (Azitromicina 500 mg IV q24h OU Doxiciclina po/IV q12h)</p>	<p>Duração da terapia: Trate por 5-7 dias (N Engl J Med 370:543, 2014). Dados emergentes sugerem eficácia com apenas 3-5 dias de terapia.</p> <p>Curso mais curto: Adulto: Ir. Med J. 2006; 332:1355; Clin Infect Dis. 2018; 66: 1981 Criança: Pediatr Infect Dis J. 2014; 33: 136 Revisão: Clin Infect Dis 2019;69:1476</p> <p>Não há recomendação rígida para administrar a primeira dose: Administração de antibiótico dentro de 6 horas associada a melhor sobrevida em pacientes com pneumonia e sepse grave (Eur Respir J 39:156, 2012).</p> <p>Se o paciente estiver no pronto-socorro (PS), administre a primeira dose no PS.</p>	<p>Moderado Penicilina G Ou Ampicilina</p> <p>Grave Cefalosporina de terceira geração + Macrolídeo</p> <p>Ou</p> <p>Fluoroquinolona</p>

<p>pneumoniae, anaeróbios, coliformes DPOC: Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Legionella sp. Uso de drogas intravenosas: Staphylococcus aureus Pós AVC- aspiração: Flora oral, Streptococcus pneumoniae Pós-obstrução dos brônquios: Streptococcus pneumoniae, Anaeróbios Pós-influenza: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (consulte Pneumonia concomitante ou pós-influenza)</p>	<p>Consulte Stewardship para saber quando a cobertura empírica para MRSA é indicada.</p> <p>O uso rotineiro de corticosteroides para pneumonia bacteriana não é recomendado: consulte Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:e45-e67 e Chest 2019 dez; 156(6):1049-1053.</p>		<p>Os antibióticos podem ser descontinuados com segurança após 5 dias em pacientes que estão afebris por 48 horas ou mais e não têm mais do que um dos seguintes (JAMA Intern Med 2016; 176:1257-65):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PA sistólica < 90 mm Hg ○ frequência cardíaca > 100/min ○ frequência respiratória > 24/min ○ saturação arterial de oxigênio < 90% ou PaO2 em ar ambiente menor que 60 mm Hg <p>Resultados semelhantes para pacientes hospitalizados com PAC tratados com fluoroquinolona oral em comparação com IV (Clin Infect Dis 63:1-9, 2016).</p> <p>Cobertura para Staph resistente à meticilina. aureus (MRSA) ou P. aeruginosa não indicada rotineiramente na ausência de fatores de risco (que incluem isolamento prévio desses organismos, hospitalização E tratamento com antibióticos parenterais nos últimos 90 dias) e, para MRSA, pneumonia em IVDU ou pneumonia associada a influenza; se a cobertura empírica para esses patógenos for usada, obtenha culturas/PCR nasal para permitir o desescalamento (culturas negativas) ou confirmação da necessidade de terapia continuada (culturas positivas).</p> <p>Para MRSA, adicione vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC₂₄ 400-600 µg/mL x h (consulte calculadora de dosagem de vancomicina AUC; a alternativa é vale 15-20 µg/mL) ou Linezolida 600 mg vo/IV resultados pendentes de escarro de coloração de Gram e culturas.</p> <p>Para P. aeruginosa substitua Piperacilina-tazobactam 4,5 gm</p>	
--	---	--	--	--

			q6h IV ou Meropenem 1 g IV a cada 8h ou Cefepime 2 g IV a cada 8h ou Ceftazidima 2 g IV a cada 8h para Ceftriaxona ou Ceftarolina.	
--	--	--	--	--

Comentários

- Culturas de sangue e escarro recomendadas para pacientes intubados com PAC e pacientes com PAC grave.
- Resultado melhorado com combinação de β-lactâmico/macrólido vs β-lactâmico sozinho (pacientes tratados com fluoroquinolona foram excluídos) em PAC hospitalizada de gravidade moderada ou alta, mas não baixa (Thorax 68:493, 2013).
- A lefamulina, a omadaciclina e a delafloxacina foram recentemente aprovadas pela FDA para PAC, mas as vantagens desses agentes mais caros não são claras em relação a outros agentes.
- Ceftarolina superior na visita de teste de cura em estudo randomizado duplo-cego de Ceftriaxona 2 g IV q24h versus Ceftarolina 600 mg IV q12h em pacientes com PAC moderadamente grave: MSSA, mas não MRSA, pacientes incluídos ([Lancet Infect Dis 15:161, 2015](#)).
- Testes de amplificação de ácido nucleico identificam vírus em até 30% dos pacientes com PAC, sugerindo que eles causam uma proporção maior de casos de PAC do que relatado anteriormente ([BMC Infect Dis 15:89, 2015](#)); coinfeções virais-bacterianas em 20% dos casos em um estudo ([BMC Infect Dis 15:64, 2015](#)).
- Diretrizes de tratamento IDSA/ATS: [Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:e45-e67](#).

PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Ambulatorial

- As diretrizes da American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) (2019) para gerenciamento e tratamento de PAC ([Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200:e45-e67](#)) recomendam o uso do **Índice de Gravidade de Pneumonia (PSI)** como uma ferramenta de predição clínica, além do julgamento clínico na determinação da necessidade de hospitalização do paciente com PAC. PSI é mais complicado de calcular, mas melhor preditor de mortalidade do que o antigo escore CURB-65 ([Thorax 58:377, 2003](#))
 - Pacientes com **PSI ≤ 90** (ou seja, classes de risco I, II ou III) **são candidatos a terapia ambulatorial** .

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide				Guia FMUSP
Etiologias + prováveis	Regimes primários	Regimes Alternativos	Stewardship	
Sem comorbidade : S. pneumoniae Atípico patógenos : Chlamydomphila pneumoniae , C. psittaci , Legionella sp., M. pneumoniae , C. burnetii (febre Q)	Sem comorbidade, sem fatores de risco para Ps. aeruginosa ou Staph resistente à metilicina . aureus (fatores de risco incluem isolamento prévio de MRSA ou Ps. aeruginosa ou hospitalização recente E recebimento de	Sem comorbidades Se as taxas locais de Strep. pneumoniae < 25% pode considerar Azitromicina 500 mg vo x1 dose e depois 250 mg vo a cada 24 horas x 4 dias, ou Claritromicina 500 mg vo duas vezes por dia	Eficácia de 5-7 dias de terapia antimicrobiana semelhante à de cursos mais longos. A duração da terapia deve ser guiada pela estabilidade clínica (por exemplo, normalização dos sinais vitais); a falha	Amoxicilina 50 mg/kg/dia Em ausência de resposta em 48-72h considerar macrolídeo e avaliar internação

<p>viral</p> <p>Comorbidade :</p> <p>Alcoolismo : Strep . pneumoniae , H. influenzae</p> <p>DPOC: H. influenzae , M. catarrhalis , Strep. pneumoniae</p> <p>Pós AVC-aspiração: Flora oral, Strep. pneumoniae</p> <p>Pós-obstrução dos brônquios: Strep. pneumoniae , anaeróbios</p> <p>Pós-gripe: Strep. pneumoniae, Staph. aureo</p> <p>Neutropenia, hospedeiro imunocomprometido : Pseudomonas aeruginosa</p> <p>Uso de drogas injetáveis: Staph. aureus (MRSA e MSSA)</p>	<p>antibióticos parenterais nos últimos 90 dias).</p> <p>Amoxicilina 1 g vtid x 5-7 dias OU</p> <p>Doxiciclina 100 mg vo duas vezes x 5-7 dias</p> <p>Comorbidade presente (por exemplo, doença cardíaca, pulmonar, hepática ou renal crônica; diabetes; transtorno por uso de álcool; doença neoplásica, asplenia)</p> <p>[(Amoxicilina-clavulanato 875 mg/125 mg vo duas vezes OU Cefpodoxima 200 mg vo duas vezes OU Cefuroxima 500 mg vo duas vezes) x 5-7 dias + (Azitromicina 500 mg vo x1 então 250 mg diariamente x 4 dias OU Claritromicina 500 mg vo duas vezes x 5-7 dias)] OU</p> <p>Levofloxacin 750 mg vo a cada 24h x 5 dias</p>	<p>ou Claritromicina de liberação prolongada 1 gvo a cada 24 horas x 7 dias</p> <p>Comorbidades presente</p> <p>Moxifloxacin 400 mg vo a cada 24 horas OU Gemifloxacin 320 mg vo a cada 24 horas x 5-7 dias</p> <p>[(Amoxicilina-clavulanato 875 mg/125 mg vo duas vezes OU Cefpodoxima 200 mg vo duas vezes OU Cefuroxima 500 mg vo duas vezes) + Doxiciclina 100 mg vo duas vezes] x 5-7 dias</p>	<p>em atingir a estabilidade clínica após 5 dias está associada a piores resultados e merece uma avaliação mais aprofundada.</p> <p>Diretrizes ATS/IDSA CAP mais recentes: Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200:e45-e67</p>	
---	---	--	---	--

PAH - Pneumonia Adquirida em Hospital , Visão Geral

- Diretrizes da IDSA de 2016s: ([Clin Infect Dis 2016; 63:e61](#))
- 2017 European Guidelines: ([Eur Respir J 2017; 50:1700582](#))

Etiologias:

- Início precoce: <5 dias no hospital, sem outros fatores de risco para organismos multirresistentes (MDR)
 - S. pneumoniae*
 - S. aureus*
 - H. influenzae*
 - Bacilos gram-negativos entéricos

- Início tardio: >5 dias no hospital, fatores de risco para organismos multirresistentes presentes S. aureus (muitas vezes MRSA)

Gram-negativo frequentemente MDR.

Os seguintes patógenos (ESKAPE) foram a etiologia em quase 80% dos pacientes: Curr Opin Pulm Med 20:252, 2014.

- *Eschericia coli*
- *Serratia marcescens*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter sp.*

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	Stewardship	Guia FMUSP
<p>O regime empírico de escolha varia de acordo com a instituição ou ambiente clínico, dependendo da epidemiologia local, padrões de suscetibilidade local, colonização prévia conhecida com organismos multirresistentes (MDR), história de tratamento anterior, gravidade da doença.</p> <p>Cefepima 2 g IV q8h</p> <p>Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV q6h</p> <p>Meropenem 1 g IV q8h</p> <p>Levofloxacina 750 mg IV/po a cada 24h</p> <p>Adicionar Vancomicina 15-20 mg/kg IV a cada 8-12h para suspeita de MRSA (isto é, fator de risco MDR, infecção ou colonização anterior conhecida por MRSA ou NAAT positivo)</p> <p>Doença mais grave, , prevalência de MRSA >10-20%</p> <p>Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h + (Cefepime 2 g IV q8h ou Piperacilina-tazobactam 4,5 gm q6h ou Meropenem 1 gm q8h)</p>	<p>A duração da terapia não está bem definida</p> <p>Pacientes com patógenos suscetíveis podem ser tratados por 8 dias .</p> <p>Pacientes com Staph. aureus , MRSA em particular, ou organismos mais resistentes (por exemplo, Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas) podem requerer terapia de duração mais longa, pois tais organismos causam necrose pulmonar e/ou formação de abscesso. A duração é personalizada com base na normalização dos sinais e sintomas clínicos, leucócitos e diferencial e, se disponível, normalização do nível sérico de procalcitonina. O resultado é a duração do tratamento que pode ser tão curta quanto 8 dias (boa resposta clínica, sem complicações) e até 4 semanas (por exemplo, pneumonia por <i>S. aureus</i> com bacteremia) .</p>	<p>Sem fatores de risco para agente multirresistentes (Uso de antimicrobiano nos últimos 90 dias, >5 dias de hospitalização prévio a pneumonia e diagnóstico de choque séptico no momento, uso de terapia renal substitutiva, diagnóstico de SARA prévia a PAV, colonização por germes multirresistentes)</p> <p>Piperacilina-tazobactam</p> <p>Cefepima</p> <p>Com fatores de risco para agente multirresistentes (Uso de antimicrobiano nos últimos 90 dias, >5 dias de hospitalização prévio a pneumonia e diagnóstico de choque séptico no momento, uso de terapia renal substitutiva, diagnóstico de SARA prévia a PAV, colonização por germes multirresistentes)</p> <p>Meropenem</p> <p>+/-</p> <p>Polimixina</p>

		+/- Vancomicina ou Linezolida
--	--	----------------------------------

Regimes alternativos

- Linezolida 600 mg IV a cada 12h pode ser substituída por Vancomicina.
- Aztreonam 2 g IV q8h em vez de cefepima, piperacilina-tazobactam ou meropenem para pacientes com hipersensibilidade a beta-lactâmicos, no entanto, ao contrário desses outros agentes, o aztreonam não é ativo contra organismos Gram-positivos, *S. aureus* em particular e deve adicionar vancomicina pendente resultados da cultura.
- Ceftolozane-tazobactam 3 g IV q8h cobre pseudomonas e Enterobacteriaceae produtoras de ESBL (Lancet Infect Dis 2019 Dec;19(12):1299-1311).
- Para suspeita de infecção por Enterobacterales resistente a carbapenem: pode substituir Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido durante 2 horas a cada 8h para Cefepime, Piperacilina-tazobactam ou Meropenem (não cobre organismos produtores de metalo-beta-lactamase)
- Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV infundido em 30 minutos a cada 6 horas ou Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3 horas a cada 8 horas também são opções (nenhum agente cobre organismos produtores de metalo-beta-lactamase).

Pneumonia Gram-negativo, UTI

- Fatores de risco: alcoolismo com pneumonia necrosante, bronquiectasia crônica subjacente (por exemplo, fibrose cística), traqueostomia crônica e/ou ventilação mecânica, neutropenia febril e infiltrados pulmonares, choque séptico, malignidade subjacente ou falência de órgãos.
- Etiologia mais provável:
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *E. coli*, outros Gram-negativos entéricos
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *P. aeruginosa*

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	Stewardship	
Tratamento para infecções adquiridas na comunidade (guiado pelos resultados do teste de suscetibilidade in vitro): <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2 g a cada 24 horas OU • Ceftarolina 600 mg q12h OU • Piperacilina-tazobactam (3,375 g IV a cada 4 horas ou infusão de 4 horas de 3,375 g a cada 8 horas) OU • Levofloxacina 750 mg vo/IV a cada 24 horas ou Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou 750 mg vo duas vezes por dia • Pseudomonas aeruginosa conhecida ou suspeita (cobertura dupla, pelo menos inicialmente) ou possibilidade de infecção por organismos multirresistentes 	As Diretrizes da IDSA recomendam terapia combinada para pneumonia causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em pacientes em choque séptico ou com fatores de risco para alta mortalidade (recomendação fraca, evidência de qualidade muito baixa). A duração da terapia para PAC é determinada pela resposta clínica:	

<ul style="list-style-type: none"> ○ (Cefepima 2 g IV a cada 12h ou Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV a cada 6h ou Meropenem 1 g a cada 8h) + (Levofloxacino 750 mg IV a cada 24h ou Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 8h) OU ○ (Cefepima 2 g IV a cada 12h ou Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV a cada 6h ou Meropenem 1 g a cada 8h) + Tobramicina 5 mg/kg IV a cada 24h <p>Veja Acinetobacter pneumonia para recomendações específicas.</p> <p>Consulte Bacilos Gram-negativos para opções de tratamento para esses organismos.</p>	<p>Paciente afebril por 48-72h + resolução da instabilidade clínica associada à PAC.</p> <p>5-7 dias de terapia geralmente eficazes para PAC, mais em casos mais complicados.</p> <p>8 dias de terapia em casos associados ao ventilador foram tão eficazes quanto 15 dias, exceto para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (JAMA 290:2588, 2003).</p>	
--	--	--

Pneumonia, *Haemophilus influenzae*

Terapia específica para pneumonia por *Haemophilus influenzae*

Ambiente Clínico

- Causa comum de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (CABP).
- Isolamento de *H. influenzae* de hemocultura, líquido pleural ou como o organismo predominante de escarro.
- Os adultos são responsáveis pela maioria das infecções nos EUA; a maioria das cepas não tipável.
- As cepas são frequentemente β -lactamase positivas.
-

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	Regimes alternativos	
<p>A terapia empírica deve cobrir cepas β-lactamase positivas até que a suscetibilidade seja confirmada.</p> <p>β-lactamase positiva confirmada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxona 1 g a cada 24h IV - Amoxicilina-Clavulanato 875/125 mg vo duas vezes por dia <p>β-lactamase negativo confirmado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina 2 g IV q6h - Amoxicilina 1 g vo a cada 8h 	<ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX 5-10 mg/kg de componente TMP q12h IV/po - Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12h ou 750 mg vo duas vezes por dia - Levofloxacino 750 mg vo/IV a cada 24h - Doxiciclina 100 mg vo duas vezes por dia - Azitromicina 500 mg x 1 no dia 1, depois 250 mg uma vez ao dia x 4 dias 	

- O paciente pode ser transferido para terapiovoquando melhorar clinicamente e for capaz de tomar medicamentos orais.
- Duração: Tratar por 5-7 dias ([N Engl J Med 370:543, 2014](#))
- Os antibióticos podem ser descontinuados com segurança após 5 dias em pacientes que estão afebris por 48 horas ou mais e **não têm mais do que um** dos seguintes ([JAMA Intern Med 2016 Set 1;176\(9\):1257-65](#)):
 - PA sistólica < 90 mm Hg
 - Frequência cardíaca > 100/min
 - Frequência respiratória > 24/min
 - Saturação arterial de oxigênio < 90% ou PaO₂ em ar ambiente menor que 60 mm Hg

Comentários

- Referência: [J Infect 65:496, 2012](#).

Pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*

- Terapia específica para *S. pneumoniae* .
- Cultura de sangue ou escarro positiva para *S. pneumoniae* ou antígeno urinário positivo ou teste de amplificação de ácido nucléico (NAAT) positivo.
- Os dados indicam capacidade razoável para detectar *S. pneumoniae* por cultura durante as primeiras 10 horas. da exposição do paciente à terapia antibiótica eficaz: [Clin Infect Dis 58:1782, 2014](#) .

Etiologias

- *Streptococcus pneumoniae*

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	Regimes alternativos	
<p>Para organismo suscetível à penicilina (CIM ≤2 µ g/mL):</p> <p>Penicilina G 2 milhões U IV q4h</p> <p>Ceftriaxona 2g IV q24h ou Cefotaxima 2g IV a cada 8h</p> <p>Amoxicilina 1 gvo tid</p> <p>Doxiciclina 100 mg vo duas vezes por dia</p> <p>Para organismo intermediário ou resistente à penicilina (CIM >2 µ g/mL)</p> <p>Ceftriaxona 2g IV q24h ou Cefotaxima 2g IV a cada 8h (quando disponível fora dos EUA)</p>	<p>Cepas sensíveis, intermediárias ou resistentes à penicilina (nível alto):</p> <p>- Levofloxacino 750 mg vo/IV a cada 24h ou Moxifloxacino 400 mg vo/IV</p> <p>- Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h</p> <p>- Clindamicina 600 mg IV a cada 8h</p> <p>documentar a suscetibilidade se a cepa for intermediária ou resistente à penicilina</p>	

Ceftarolina 600 mg IV a cada 12h		
Vancomicina 15-20 mg/kg q8-12h (pode ser preferível se penicilina MIC >4 µg/mL)		

Stewardship

- Tratar até que o paciente esteja afebril, 3-5 dias (mínimo de 5 dias de terapia). Devido ao aumento da resistência, confirme a susceptibilidade se for utilizado um macrólido.
- Aumento da resistência a beta-lactâmicos e macrólidos, particularmente a estes últimos na Europa ([Curr Opin Pulm Med 19:209, 2013](#)).
- Para obter as recomendações atuais do CDC para vacinas pneumocócicas , [clique aqui](#) . Revisão da nova vacina conjugada de proteína 20 valente: [Clin Infect Dis 73:e1489, 2021](#) .

Comentários

- O pneumococo é identificado em 10-15% dos pacientes com pneumonia. Como a prevalência etiológica de *Strep. pneumoniae* faleceu ao longo dos anos, a frequência de vírus respiratórios (25%) aumentou ([Clin Infect Dis 2017; 65:1736](#)).

TRATO URINARIO

ITU, Aguda, Não Complicada, Adulto, Feminino

- Infecção aguda não complicada do trato urinário (ITU) (cistite, uretrite) em mulheres adultas sem sinais e sintomas de infecção do trato urinário superior.
- A urocultura deve ser considerada em pessoas com ITU recente ou em áreas de alta resistência antimicrobiana.
- Se houver risco de doença sexualmente transmissível (DST) e sintomas de uretrite, considere o tratamento para [clamídia](#) .

Etiologias

- Enterobacterales (*E. coli* (75% - 95)%, *Klebsiella* sp.)
- *S. saprophyticus*
- Enterococci e/ou *Streptococcus agalactiae* (GpB Strep) em culturas de urina de fluxo médio geralmente produzem resultados falsos positivos: [N Engl J Med 369:1883, 2013](#) ; [N Engl J Med 369:1959, 2013](#) .

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	SteRegime alternativo	Guia FMUSP
TMP-SMX -DS 1 tab duas vezes ao dia 3 dias (se a prevalência local de resistência a TMP/SMX for < 20%)	Fosfomicina 3 gm vox 1 dose (recomendação de 1ª linha de acordo com as diretrizes da IDSA de 2011, mas	Sulfametoxazol/Trimetoprima 800/160 mg 12/12h Norfloxacino 400 mg 12/12h

<p>Nitrofurantoína (Macrobid) 100 mg vo duas vezes por dia x 5 dias</p>	<p>menos eficaz que a nitrofurantoína em um RCT JAMA 2018;319:1781)</p> <p>Ciprofloxacino 250 mg duas vezes por dia ou liberação prolongada 500 mg a cada 24 horas x 3 dias</p> <p>Levofloxacino 250 mg a cada 24h x 3 dias</p> <p>Amoxicilina-clavulanato 875/125 mg duas vezes por dia x 5-7 dias</p> <p>Cefalexina 500 mg duas vezes por dia x 5-7 dias</p>	<p>Ácido Nalidíxico 500 mg 6/6h</p> <p>Nitrofurantoína 100 mg 6/6h</p> <p>Ausência de melhora clínica após 72 horas de tratamento, realizar sumário de urina e urinocultura.</p> <p>Tratamento conforme antibiograma por 7 dias.</p> <p>Se cultura negativa, repetir em 48 horas.</p> <p>Se cultura persistir negativa, avaliar esquema com doxicilina 100 mg 12/12h por 7 dias ou Azitromicina 1g Dose Única,</p>
---	---	--

Stewardship

- [A bacteriúria assintomática](#) (ASB) não deve ser tratada na maioria das populações de pacientes. ASB é comumente associada à piúria e a presença de leucócitos não justifica tratamento. A triagem e o tratamento com ASB são recomendados apenas na gravidez e em pessoas submetidas a procedimentos urológicos invasivos.
- A chave é tratar os pacientes com regimes recomendados para a duração adequada. Apesar da implantação das Diretrizes da IDSA de 2011, os provedores continuam a tratar pacientes com regimes incorretos por períodos prolongados. ([Open Forum Infect Dis. 2015; 26](#))
- *E. coli* está aumentando tanto para TMP/SMX quanto para Fluoroquinolonas. Revisão da gestão de uropatógenos multirresistentes: [Clin Infect Dis 2016;63:960.](#)
 - Os produtores de ESBL são frequentemente suscetíveis a fosfomicina e ertapenem
 - *E. coli* produtora de beta-lactamase (ESBL) de espectro estendido e *Klebsiella* sp. problemático por causa da resistência a múltiplas drogas.
 - Se falhar no curso de 3 dias, cultive e trate por 2 semanas.

Comentários

- Gravidez:
 - Terapia de 7 dias recomendada
 - Descontinuar ou não usar sulfonamidas (TMP-SMX) próximo ao termo (2 semanas antes do EDC) devido ao aumento potencial do kernicterus
 - Não usar nitrofurantoína no último trimestre da gravidez ou durante o trabalho de parto por medo de causar anemia hemolítica no recém-nascido
 - Evite fluoroquinolonas durante a gravidez
- Fenazopiridina (Pyridium) 200 mg três vezes ao dia x 2 dias aos esquemas acima para reduzir os sintomas

- Diretrizes da IDSA para tratamento de cistite e pielonefrite agudas e não complicadas: [Clin Infect Dis 52:e103, 2011.](#)
- Comentários: [N Engl J Med 366:1028, 2012](#) ; [Clin Infect Dis 57:719, 2013](#) .
- Cefpodoxima inferior a ciprofloxacina para cistite não complicada ([JAMA 307:583, 2012](#)).

ITU, Adulto, Masculino

- Infecção do trato urinário (ITU); cistite.
- Diagnóstico: disúria, frequência, urgência +/- dor suprapúbica
- Se sexualmente ativo, descartar cistite gonocócica e infecção por chlamídia (avaliar com NAAT)
- Se infecção recorrente, avaliar prostatite
- Cistite mais sintomas de obstrução da saída da bexiga = [prostatite bacteriana aguda concomitante](#)
- Qualquer indício de obstrução, avalie via imagem o mais rápido possível

Etiologias

- *E. coli* (75% - 95%)
- Outras Enterobacteriaceae

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	SteRegime alternativo	Guia FMUSP
<p>TMP-SMX -DS 1 tab duas vezes ao dia x 7 dias (se a prevalência local de resistência a TMP/SMX for < 20%)</p> <p>Ciprofloxacina 500 mg vo duas vezes ao dia x 5-7 dias ou liberação prolongada 1000 mg vo uma vez ao dia x 5-7 dias</p> <p>Levofloxacina 750 mg vo uma vez ao dia x 5-7 dias</p> <p>Nitrofurantoína (Macrobid) 100 mg vo duas vezes por dia x 7 dias</p>	<p>Amoxicilina-clavulanato 875/125 mg duas vezes por dia x 7 dias</p> <p>Cefalexina 500 mg qid x 7 dias</p> <p>Cefdinir 300 mg duas vezes por dia x 7 dias</p> <p>Pivmecillinam 400 mg duas vezes ao dia por 7 dias (quando disponível)</p> <p>Fosfomicina 3 gm vo em dias alternados x 1-3 doses (recomendação de 1ª linha de acordo com as diretrizes da IDSA de 2011, mas menos eficaz que a nitrofurantoína em um RCT JAMA 2018;319:1781)</p>	<p>ITU em pacientes do sexo masculino estão frequentemente associadas a hiperplasia prostática. Realizar: Sumário de urina, urinocultura e exame clínico da próstata.</p> <p>Tratamento conforme antibiograma por 7 dias.</p>

Stewardship

- Duração da terapia: > 7 dias de tratamento não foi associado a menos recaídas, mas foi associado a taxas mais altas de infecção por *C. difficile* ([JAMA Intern Med 2013; 173:1153](#)).

Comentários

- **Drogas sem penetração prostática** : Nitrofurantoína, beta-lactâmicos e fosfomicina não penetram na próstata, o significado em pessoas com cistite não é claro.
- **Outras considerações importantes** : Para ITUs recorrentes, avalie a HPB ou outras causas de obstrução. Se ITU recorrente com o mesmo patógeno, considere prostatite crônica.
- Um RCT de pacientes com ITUs complicadas (35% homens) mostrou que 5 dias de terapia foram tão eficazes quanto 10 dias. ([Urologia 2008; 71:17](#))

ITU, Aguda, Criança, Idade ≥ 2 meses

- Infecção aguda do trato urinário em crianças com idade ≥ 2 meses.
- O diagnóstico deve ser baseado em AU anormal (leucócitos, esterase leucocitária ou nitrito) E >50.000 UFC/mL de um patógeno urinário
- A cultura de amostras de urina ensacadas não é confiável e não deve ser usada. Amostras ensacadas podem ser usadas para AU
- Amostra limpa no meio do vazão em crianças mais velhas e adolescentes pode ser aceitável se puder ser obtida de forma confiável
- As hemoculturas devem ser obtidas em crianças com aparência tóxica
- Dor no flanco, febre persistente e outros sintomas sistêmicos podem sugerir doença do trato superior

Etiologias

- Bactérias entéricas (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*), *Enterococcus sp.*

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	SteRegime alternativo	
<p>A terapia IV pode ser preferida para crianças gravemente doentes ou para aquelas que não podem receber terapia oral. Terapia oral geralmente igualmente eficaz</p> <p>A terapia empírica deve ser baseada em padrões locais</p> <p>Opções de terapia IV para uso empírico:</p> <p>Ceftriaxona 75-100 mg/kg IV uma vez ao dia</p> <p>Ceftazidima 50 mg/kg IV a cada 8 h</p> <p>Cefotaxima (quando disponível fora dos EUA) 50 mg/kg IV a cada 8 h</p> <p>Opções orais:</p> <p>Amoxicilina-Clavulanato 10-15 mg/kgvo a cada 8 h</p> <p>Cefalexina 50-100 mg/kg/diavo dividida a cada 8 h</p>	<p>Ciprofloxacina 20-30 mg/kg em 2 doses divididas até a dose máxima de 1500 mg por dia. •</p> <p>A ciprofloxacina não é aprovada pela FDA para ITUs não complicadas em pessoas < 18 anos (é aprovada para ITUs complicadas nessa faixa etária).</p>	

TMP-SMX 6-12 mg/kg/dia Componente TMPv dividido a cada 12 h		
Cefixima 8 mg/kg vo uma vez ao dia		
Cefpodoxima 10 mg/kg/dia fracionada a cada 12 h		

Stewardship

- Tratar 7-14 dias, mudar para terapia oral quando melhorar e for capaz de tolerar a terapia oral. Meninas pós-púberes podem ser tratadas como mulheres adultas
- Obtenha ultrassonografia renal dentro de 6 semanas para primeira ITU em crianças < 24 meses de idade. Obtenha imediatamente se estiver gravemente doente
- Para crianças >24 meses, obtenha ultrassonografia renal se ITU recorrente ou atípica
- A uretrocistografia miccional (VCUG) não é mais recomendada rotineiramente, a menos que a ultrassonografia mostre hidronefrose, evidências sugerindo refluxo grave ou obstrução
- Consulte [Pediatrics 128:595, 2011](#) para discussão das diretrizes de tratamento e quando considerar a profilaxia para ITU recorrente.

ITU, Aguda, Criança, Idade < 2 meses

- Lactentes apresentando febre. ITU presente em 7-15%. Taxas mais altas em homens não circuncidados > mulheres > homens circuncidados.
- O diagnóstico requer cultura de urina
 - >50.000 ufc/mL de uropatogênico de espécime cateterizado ou suprapúbico considerado positivo. Achados de AU favoráveis especialmente para contagens de colônias 10.000-50.000/mL. A AU pode ser normal em 6-10%. [Pediatrics.2018 fev;141\(2\).Epub 2018 jan 16.](#)
 - Culturas de amostras de urina ensacadas não são confiáveis.
- Bacteremia concomitante em 4-7%
- As hemoculturas devem ser realizadas em lactentes com ITU. Exame de LCR e culturas são recomendados se <30 dias de idade, mal-estar ou febril

Etiologias

- *E. coli*
- *Klebsiella sp.*
- *Enterobacter sp.*
- *Enterococcus sp.*
- *estreptococos do grupo B*
- *Proteus sp.*
- *Citrobacter sp.*
- *Staph sp.*

Regimes o observações obtidos do Sanford Guide		
Regimes primários	SteRegime alternativo	

<p>A terapia empírica é a mesma que para outros lactentes febris.</p> <p>Comece com terapia IV:</p> <p>Ampicilina e Gentamicina tradicionalmente usadas sozinhas, mas com base nas altas taxas de resistência à ampicilina em E. coli , recomenda-se adicionar uma cefalosporina de terceira geração.</p> <p>Ceftriaxona 75-100 mg/kg/dia uma vez ao dia</p> <p>Para bebês prematuros ou nascidos a termo com hiperbilirrubinemia, Cefotaxima 150-200 mg/kg/dia div a cada 8h (quando disponível fora dos EUA) ou Ceftazidima 100 mg/kg/dia div a cada 8h são preferíveis à Ceftriaxona devido ao risco teórico de aumento da bilirrubina.</p>	<p>Nenhum</p>	
--	---------------	--

Stewardship

- Pacientes com culturas positivas, mas sem sintomas ou piúria, não necessitam de terapia
- Ajuste a terapia com base nos resultados da cultura.
- Não há dados claros sobre a duração ideal e a via de terapia.
- Duração habitual 10-14 dias.
- A terapia IV geralmente continua até que a infecção do LCR e a bacteremia sejam descartadas e o paciente melhore. Muitos médicos mudam para terapia oral de alta dose após melhora sustentada, evitando a necessidade de linha central, mesmo com bacteremia transitória se o LCR estiver normal

Comentários

- Obtenha ultrassonografia renal em todos os lactentes após o início da terapia.
- **A ceftriaxona é contraindicada** em neonatos se eles precisarem (ou se espera que precisem) de tratamento com soluções IV contendo cálcio, incluindo infusões contínuas contendo cálcio, como nutrição parenteral total
- Cistouretrograma miccional (VCUG) reservado para crianças com ultrassom sugestivo de refluxo, obstrução ou anormalidade estrutural significativa.
- Referências: [Pediatr Infect Dis J 33:342, 2014](#) , [Pediatrics 116:644, 2005](#)

SECÇÃO III - MICRORGANISMOS

Observações BRCAST

Através da PORTARIA Nº 64, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2018, ficou determinado aos laboratórios da rede pública e rede privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST / versão BrCAST).

Pontuamos aqui as principais observações pertinentes para uma boa leitura interpretativa dos testes de sensibilidade a antimicrobianos.

Pontos de corte

Os pontos de corte do BrCAST-EUCAST são utilizados para categorizar os resultados em três categorias de sensibilidade:

S	Sensível, dose padrão: Um microrganismo é categorizado como Sensível, dose padrão quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dose padrão do agente.
I	Sensível, aumentando exposição: Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição * quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico devido ao aumento da exposição ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção.
R	Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição.

* Exposição é uma função de como o modo de administração, dose, intervalo entre as doses, tempo de infusão assim como a distribuição, metabolismo e excreção do antimicrobiano influenciam o microrganismo no local de infecção.

Enterobacteriales

- Os pontos de corte para aminopenicilinas ao testar Enterobacteriales são baseados na administração intravenosa. Os pontos de corte para administração oral são relevantes apenas para infecções não complicada do trato urinário. Pontos de corte para outras infecções estão em revisão.

Acinetobacter sp. (complexo baumannii, pittii, nosocomialis)

- *Acinetobacter baumannii* causa uma variedade de infecções locais e sistêmicas em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos
 - Patógeno oportunista adquirido em hospital, causa frequente de pneumonia associada à ventilação mecânica
 - Pode causar uma variedade de outras infecções: por exemplo, tecidos moles, feridas e ossos; ITUs; meningite; infecções oculares
 - Qualquer um dos itens acima pode estar associado à bacteremia.
- Resistência é um problema
 - *Acinetobacter sp.* têm entre o maior número e variedade de mecanismos de resistência de todos os bacilos gram-negativos
 - **Cerca de 50% dos isolados de *Acinetobacter baumannii* demonstram resistência a múltiplas drogas (MDR).** Em certos locais, % substancial de

isolados demonstram extensa resistência a medicamentos e até mesmo resistência a vários medicamentos

- **Mecanismos de resistência, sozinhos ou em combinação, incluem:**
 - Produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs)
 - Produção de cefalosporinases AmpC (raro)
 - Produção de serina-, metalo- e OXA-carbapenemases
 - Produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
 - Alteração nos locais de ligação do alvo da droga, por exemplo, locais da proteína de ligação à penicilina e mutações da DNA girase
 - Presença de bombas de efluxo
 - Proteínas porinas mutantes com subsequente diminuição da permeabilidade da membrana externa
- Clinicamente, a confiança está nos padrões fenotípicos in vitro de resistência. Fora de um ambiente de pesquisa, não é possível identificar qual mecanismo, ou combinação de mecanismos, é responsável pelo relatório do laboratório de resistência a antibióticos.
- Para uma discussão mais aprofundada sobre classes e mecanismos de resistência a medicamentos. Consulte Comentários para outras referências recentes sobre a evolução das considerações e opções de tratamento.

Classificação

- Bacilo gram negativo cocobacilar não fermentativo estritamente aeróbico
- Cinco espécies de *Acinetobacter* estão associadas a doenças humanas:
 - *Acinetobacter baumannii* é o mais importante, responsável por 80% das infecções
 - *A.pittii* e *A.nosocomialis* também são considerados clinicamente importantes
 - *A. seifertii* e *A. dijkschoorniae* também isolados de espécimes clínicos humanos
- *Acinetobacter calcoaceticus* é considerado um organismo ambiental não patogênico, raramente envolvido em causar doenças
- Referência de taxonomia: [Future Sci OA. 2019. doi: 10.2144/fsoa-2018-0127](https://doi.org/10.2144/fsoa-2018-0127)

Regimes primários

- **As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica**
 - ITU complicada
 - Pneumonia bacteriana associada ao ventilador/ Pneumonia bacteriana adquirida no hospital
 - Bacteremia
 - Meningite: ver Comentários

relatórios de laboratório	Modificando Circunstâncias	Regimes recomendados	Comentários
<i>Acinetobacter</i> no escarro ou local do corpo estéril, resultados de suscetibilidade a antibióticos pendentes	Taxa local de MDR <10-15% , não gravemente doente, monoterapia é razoável	terapia empírica Cefepima 2 g IV a cada 8 horas OU Meropenem 2 g IV infundido por 3 horas e repetir a cada 8 horas (regimes de infusão contínua em ensaio clínico) OU Ampicilina-sulbactam 9 g (6 g amp/3 g de sulb) IV	Nenhuma fonte comercial para sulbactam sozinho. Dose alta: (Eur J Pharm Sci 136:104940, 2019)

		por 4 horas e repetir a cada 8 horas	
	Taxa local de MDR > 10-15% e/ou o paciente está gravemente doente, considere a terapia combinada para aumentar as chances de administrar pelo menos um medicamento ativo:	terapia empírica Ampicilina-sulbactam 9 g (6 g amp/3 g sulb) IV infundido durante 4 horas e repetir a cada 8 horas + Meropenem 2 g IV infundido durante 3 horas e repetir a cada 8 horas + Polimixina B 2,5 mg/kg dose de ataque IV infundida durante 2 horas então, começando 12 horas depois, 1,5 mg/kg IV infundido durante 1 hora a cada 12 horas	
Suscetibilidade a múltiplos antibióticos		Monoterapia com Cefepime, Meropenem ou Ampicilina-sulbactam como acima (ver Comentários)	
Resistência a todas as cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos; suscetibilidade a polimixinas		Recomendar consulta de doenças infecciosas Cefiderocol 2 g a cada 8h IV durante 3 horas (ver Comentários: aprovado pela FDA para tratamento de ITUs complicadas e VABP/HABP)	Outra opção: terapia combinada com um ou mais dos seguintes se suscetível in vitro (ver Comentários): Minociclina 200 mg IV x uma dose e depois 100 mg IV a cada 12 h ± Amicacina (mais ativa que gentamicina; verifique a função renal e monitore os níveis séricos) ± Ampicilina-sulbactam 9 g de sulbactam (6 g Amp/ 3 g de sulbactam) IV durante 4 horas e repetir a cada 8 horas
Resistência a todos os antibióticos testados, incluindo polimixinas		Nenhuma terapia eficaz conhecida: Recomende consulta de doenças infecciosas Considere Cefiderocol 2 g a cada 8h IV durante 3 horas (aprovado pela FDA para tratamento de ITUs complicadas e VABP)	Ver comentários

Regimes alternativos

- Laboratório relata suscetibilidade a vários antibióticos

- Alguns isolados podem ser suscetíveis a:
 - Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 8 horas ou Levofloxacina 750 mg IV a cada 24 horas
 - TMP-SMX 10 mg/kg/dia (componente TMP) IV dividido q8h ou q12h (Ann Pharmacother 2018; 52:120)
- O laboratório relata MDR ou resistência extensa a medicamentos
 - Teste para suscetibilidade in vitro para:
 - Aminoglicosídeos:
 - A amicacina é mais frequentemente ativa in vitro do que a gentamicina (Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01154-19)
 - Plazomicina : Aminoglicosídeo estável na presença de enzimas que inativam a gentamicina, a tobramicina e a amicacina. Relatórios observacionais limitados de sucesso versus patógenos MDR.
 - Eravaciclina e Omadaciclina : Tetraciclinas de próxima geração. Melhor farmacocinética do que a Tigeciclina. Ativo in vitro vs Acinetobacter. Sem dados clínicos.

Stewardship

- **Duração da terapia** : Independentemente do local da infecção, a duração da terapia não é clara e deve ser guiada pela resposta clínica.

Comentários

- No modelo in vitro de fibra oca, as cepas de Acinetobacter pan-resistentes a drogas foram consideradas suscetíveis à combinação de altas concentrações de Ampicilina-sulbactam + Meropenem + Polimixina B ([Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01268-16](#)).
- Não é possível assumir que a resistência in vitro de um carbapenem prevê a resistência de outro sem testar.
 - Acinetobacter é intrinsecamente resistente ao Ertapenem.
 - Suscetibilidade ao Meropenem pode não indicar suscetibilidade ao Imipenem e vice-versa
- A terapia combinada com Polimixina + Meropenem não é mais eficaz do que a polimixina sozinha ([Lancet Infect Dis 2018; 18:391](#)). Outros estudos não encontraram benefício em combinar uma polimixina com rifampicina ou tigeciclina
- Considerações específicas do tratamento da doença:
 - **Pneumonia por Acinetobacter:**
 - Com base nos dados atuais, não é possível recomendar antibioticoterapia adjunta por inalação/nebulização devido à falha em mostrar benefício em dois ensaios clínicos randomizados prospectivos
 - **Para meningite devido a espécies de Acinetobacter:**
 - Se possível, remova os dispositivos do SNC que possam ser uma fonte
 - Se suscetível, Meropenem é o carbapenem preferido devido à penetração no SNC e menor risco de convulsões em comparação com outros carbapenems
 - Se resistência ao Meropenem, intraventricular ou saco lombar: [Colistina](#) ; ampla gama de doses recomendadas: 0,75 mg a 7,5 mg de Colistin Base Activity por dia
 - **Para ITU:**
 - Se for necessária terapia sistêmica e resistente a carbapenem, use [colistina](#) , pois as concentrações de polimixina B na urina são muito baixas
 - Se possível, remova o cateter de Foley
- Terapia combinada:
 - **A combinação de Meropenem + polimixina (polimixina B ou colistina) não é recomendada:**

- Com base em um estudo controlado randomizado com falha ([Lancet Infect Dis 2018;18:391-400](#)) de 406 pacientes com infecções graves devido a bactérias Gram-negativas não susceptíveis a carbapenem, 77% das quais estavam infectadas com *Acinetobacter baumannii*.
 - A taxa de falha clínica (83% para Colistin e 81% para a combinação) e a taxa de mortalidade (46% para Colistin e 52% para a combinação) não foram melhores com a combinação do que com Colistin em monoterapia.
 - Na análise de subconjunto, pacientes infectados com cepas resistentes a carbapenêmicos e colistina, a mortalidade foi menor com monoterapia com colistina, apesar da resistência in vitro ([Clin Infect.Dis 2019;69:769](#))
 - Os resultados não foram melhores em pacientes que receberam terapia empírica precoce com colistina, com ou sem meropenem ([Clin Infect Dis 2018; 67:1815](#)).
 - O estudo não tinha poder para comparar a eficácia versus infecções por *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenem
- Uso de outros agentes
 - **Doripenem** não está aprovado para tratar qualquer tipo de pneumonia e não está aprovado para doses > 500 mg a cada 8 horas.
 - **A tigeciclina** não é recomendada devido às concentrações séricas subterapêuticas na bacteremia, além do risco aumentado de mortalidade por todas as causas em comparação com outros agentes ([Clin Infect Dis 2012 Jun;54\(12\):1699](#))
 - **Minociclina IV** :
 - Experiência clínica limitada ([Infect Dis Ther 2017; 6:199](#))
 - Dados in vitro ([Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01154-19](#)) indicam suscetibilidade de 67-86% dos isolados clínicos
 - Em estudo retrospectivo de 76 pacientes, cura clínica e erradicação microbiológica em 79% e 82% daqueles com infecção monomicrobiana ([Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01154-19](#))
 - **cefiderocol**
 - Ampla gama de atividade antibacteriana contra Gram-negativos que produzem ESBLs, AmpC cefalosporinases, oxacilinas, serina carbapenemases (KPCs), metalo-beta-lactamases (NDM, VIM)
 - **Resultados de ensaios clínicos inconclusivos**
 - **Cefiderocol vs. Melhor Terapia Disponível (BAT)**
 - Estudo aberto randomizado de baixa potência de pacientes com pneumonia nosocomial, sepse, ITU complicada e bacteremia devido a bacilos gram-negativos produtores de carbapenemase: mortalidade por todas as causas de 28 dias foi de 9/49 (18,4%) com BAT e 25/101 (24,8%) com terapia com cefiderocol (não estatisticamente significativo): [Lancet Infect Dis 2021; 21: 226](#)
 - **Cefiderocol vs alta dose de meropenem para tratamento de HABP/VABP** devido a BGN resistente em estudo randomizado duplo-cego
 - Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas não foi inferior a meropenem 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas. Em 16 pacientes com *Acinetobacter* resistente a meropenem, a mortalidade por todas as causas no dia 14 foi de 0% em 5 pacientes tratados com cefiderocol e 46% em 11 pacientes tratados com meropenem ([Lancet Infect Dis 2021; 21: 213](#))
- Referências: considerações e opções de tratamento em evolução

- Orientação de tratamento IDSA ([Clin Infect Dis 2022, 74:2089](#))

Escherichia coli

- *A Escherichia coli* causa uma variedade de infecções, desde infecções não complicadas do trato urinário até infecções potencialmente fatais do abdômen, pele e tecidos moles, pulmão, SNC e outros locais, tanto em hospedeiros saudáveis quanto imunocomprometidos.
- Os regimes de tratamento sugeridos nesse manual são para terapia parenteral de infecções mais graves e com base no status de detecção de patógenos e resultados de suscetibilidade in vitro. Serão abordadas:
 - **Terapia empírica** : Patógeno detectado, mas suscetibilidade in vitro pendente/indisponível
 - **Terapia específica**: Patógeno detectado e suscetibilidade in vitro relatada
 - Para uma discussão detalhada das classes e mecanismos de resistência aos antimicrobianos veja a secção I.

Regimes primários

As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica

Relatórios de laboratório:	Circunstâncias modificadoras	Regimes recomendados	Comentários
Isolamento de <i>E. coli</i> , terapia empírica, resultados de suscetibilidade pendentes	Taxa local de resistência <10%	Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos) 1 g IV a cada 24h (idade ≥ 65 anos) Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacino 750 mg IV a cada 24h Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV durante 30 min e 4 horas depois iniciar 3,375 g IV durante 4h e repetir q8h	
	Taxas locais de resistência a ESBL (beta-lactamase de espectro estendido) >10%	Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h	
Suscetibilidade a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima,	Não é um produtor de ESBL; escolha do agente com base na suscetibilidade confirmada	Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos) 1 g IV a cada 24h (idade ≥ 65 anos)	Ampicilina 1-2 g IV q4-6h se suscetível

ceftazidima ou cefepima		Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacino 750 mg IV a cada 24h Meropenem 1-2 g IV q8h Imipenem-cilastatina 500 mg IV a cada 6 horas Ertapenem 1 g IV a cada 24 horas	
Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima ou cefepima (ESBL), suscetível a carbapenêmicos	Provável produtor de ESBL		<i>E.coli</i> pode ser suscetível a Piperacilina-tazobactam in vitro, mas pode falhar clinicamente. não recomendado para bacteremia, infecções graves. Ref: Clin Infect Dis 72:1109, 2021 . Considere o uso de dose mais alta de Meropenem infundido durante 3 horas a cada 8 horas para infecções mais graves
Resistência aos agentes acima e Meropenem ou Imipenem ou ambos, mas suscetível a Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam e Imipenem-cilastatina-relebactam	Padrão consistente com produção de Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV em 2 horas a cada 8h Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV em 30 min a cada 6h se CrCl > 90 mL/min	Consulta de doenças infecciosas recomendada Ver Clin Infect Dis 2019; 68:519 ; Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18 para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes Ver comentários
Resistência a acima e Ceftazidima-avibactam, Meropenem-vaborbactam, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, TMP-SMX	O padrão é consistente com a produção de uma metalocarbapenemase	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3h q8h + Aztreonam 2 g IV durante 3h q8h (ver Comentários) OU Cefiderocol 2 g IV durante 3h a cada 8h	Doenças infecciosas consultar recomendado. Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a

			<p>eficácia não tenha sido comprovada.</p> <p>Veja os comentários abaixo</p>
--	--	--	--

Regimes alternativos

- **Cepa ESBL-negativa e suscetibilidade confirmada ao agente específico**
 - Cefazolina 2 g IV q8h
 - TMP-SMX administrado como 10 mg/kg/d de componente TMP em 2-3 doses divididas
 - Amoxicilina-clavulanato 1,2-2,4 g IV a cada 8h (quando disponível; não disponível nos EUA)
 - Ampicilina-sulbactam 3 g IV q6h
 - (Gentamicina ou Tobramicina) 5-7 mg/kg q24h, dose ajustada para função renal
- **Outras alternativas para cepas ESBL-positivas:**
 - Ceftolozane-tazobactam 1,5 g IV a cada 8h
 - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 2 horas a cada 8 horas
 - Temocilina 2 g IV q12h (disponível na Bélgica e no Reino Unido, mas não nos EUA)
 - Gentamicina ou Tobramicina: 5-7 mg/kg q24h, se suscetível
 - Plazomicina: 15 mg/kg uma vez ao dia x 4-7 dias (se disponível) (aprovado pela FDA apenas para ITU complicada)
 - Para UTI, outra opção:
 - Cistite: Fosfomicina 3 gvo x uma dose
 - Pielonefrite (onde a formulação IV está disponível): Fosfomicina 6 g IV a cada 8h
 - NOTA: Piperacilina-tazobactam não é recomendado devido a falhas no tratamento, talvez devido ao efeito do inóculo
- **Cepa resistente a carbapenemase, suspeita de fenótipo metalo-beta-lactamase (resistente a Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam)**
 - Consultar a CCIH
 - Plazomicina 15 mg/kg uma vez ao dia x 4-7 dias (se disponível) (aprovado pela FDA apenas para ITU complicada)
 - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3 horas a cada 8 horas + Aztreonam 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas. **NOTA: As duas drogas devem ser infundidas concomitantemente**
 - Uma recomendação de último recurso baseada inteiramente em dados in vitro e relatos de casos: [Antimicrob Agents Chemother 2017 Mar 24;61\(4\). pii: e02243-16](#))
 - Com base na resistência do aztreonam à hidrólise por metalo-beta-lactamases; use a ceftazidima-avibactam para proteger o aztreonam da hidrólise por ESBLs concomitantes. Consulte [J Antimicrob Chemother 2018; 73:1104](#).
 - Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h +Aztreonam 2 g IV em 3h a cada 8h.
 - Atividade in vitro semelhante ao aztreonam mais ceftazidima-avibactam contra Enterobactales produtores de NDM e outras serinas β -lactamases não OXA, mas sem dados clínicos ([Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01426-19](#)).
 - Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas (ver Comentários)
 - Omadaciclina e Eravaciclina ativa in vitro, mas sem dados clínicos

- Os carbapenêmicos devem ser reservados para infecções polimicrobianas para as quais é necessária cobertura anaeróbica ou para tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL
- Embora ativo contra ESBLs e beta-lactamases relacionadas, o uso de ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam deve ser reservado para pacientes com mecanismo documentado de resistência à carbapenemase.

Comentários

- O aztreonam não é hidrolisado por metallo-carbapenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbapenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61(4). pii:e02243-16
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
 - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumonia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).Referência: Clin Infect Dis 2019; 69 (supl.7): S519-S575
- Se houver resistência a Ertapenem, verifique a suscetibilidade a Meropenem ou Imipenem; se o isolado for suscetível a ambos, qualquer um deles pode ser usado.
- A combinação de Meropenem + Polimixina (Polimixina B ou Colistina) para terapia de bacilos gram-negativos MDR não é recomendada com base em falhas de tratamento em ensaio clínico controlado: Ocorreram falhas em um estudo controlado randomizado (Lancet Infect Dis 2018 ; 18:391):
 - 77% dos pacientes inscritos tiveram infecções por Acinetobacter baumannii
 - O estudo foi insuficiente para avaliar a eficácia comparativa versus outras bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemase.
- Produtor suspeito de metallo-beta-lactamase: Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h + Aztreonam 2 g IV em 3h a cada 8h.
 - Atividade in vitro semelhante ao aztreonam mais ceftazidima-avibactam contra Enterobacterales produtoras de NDM e outras serinas β -lactamases não OXA, mas sem dados clínicos (Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01426-19).
- Plazomicina
 - Aprovado pela FDA para o tratamento de ITU complicada e pielonefrite (N Engl J Med 2019;380:729);
 - Experiência observacional limitada com Plazomicina em combinação com Tigeciclina ou Meropenem para tratamento de infecções da corrente sanguínea multirresistentes ou pneumonia adquirida em hospital ou associada a ventilador (N Engl J Med 2019; 380:791).
- Agentes investigativos em desenvolvimento clínico tardio com atividade vs bacilos gram-negativos multirresistentes
 - Aztreonam-avibactam
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC (Clin Infect Dis 2022;75:187), (Clin Infect Dis 2022;74:2089).

Klebsiella sp. (oxytoca, pneumoniae, variicola)

Klebsiella sp. causam uma variedade de infecções que variam de infecções não complicadas do trato urinário a infecções fatais do abdômen, pele e tecidos moles, pulmão, SNC e outros locais em hospedeiros sadios e imunocomprometidos. O complexo *Klebsiella pneumoniae* engloba o grupo de organismos que inclui *K. pneumoniae* e *K. variicola*.

Bacilos Gram negativos fermentativos anaeróbios facultativos.

- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella variicola*

As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica

relatórios de laboratório	Circunstâncias modificadoras	Regimes recomendados	Comentários
Klebsiella spp. identificado, resultados de suscetibilidade pendentes, terapia empírica	Taxa local de resistência ESBL <10%	Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos) 1 g IV a cada 24h (idade ≥ 65 anos) Piperacilina-tazobactam: 4,5 gm dose de ataque em 30 minutos e então, começando 4 horas depois, 3,375 g IV em 4 horas e repetir a cada 8h Ciprofloxacina: 400 mg IV duas vezes ao dia Levofloxacina: 750 mg IV a cada 24h	
	Taxas locais de resistência a ESBL (beta-lactamase de espectro estendido) >10%	Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h	
Suscetibilidade ao aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima ou cefepima.	Não é um produtor de ESBL; escolha do agente com base na suscetibilidade confirmada	Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos), 1 g IV a cada 24 h (idade ≥ 65 anos) Piperacilina-tazobactam 4,5 gm dose de ataque durante 30 minutos e então, começando 4 horas depois, iniciar 3,375 g IV durante 4 horas e repetir a cada 8 horas Ciprofloxacina 400 mg IV duas vezes por dia ou Levofloxacina 750 mg IV a cada 24h	
Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima ou cefepima (ESBL),	Provável produtor de ESBL	Meropenem 1-2 g IV a cada 8h Imipenem 500 mg IV a cada 6h Ertapenem 1 g IV a cada 24h	Considere o uso de Ceftolozane-tazobactam 1,5 gm IV q8h como uma alternativa poupadora de carbapenem NOTA : <i>Klebsiella</i> sp pode parecer suscetível a Piperacilina-tazobactam in vitro,

suscetível a carbapenêmicos			mas clinicamente pode falhar e não é recomendado. Para infecções mais graves, considere a dosagem de Meropenem a 2 g por infusão durante 3 horas a cada 8 horas.
Resistência aos agentes acima e Meropenem ou Imipenem ou ambos, mas suscetível a Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam	Padrão consistente com a produção de Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido em 3 horas a cada 8h (ver comentário abaixo) Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3 horas a cada 8h Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV em 30 min. q6h (CrCl > 90 mL/min)	Consulta de doenças infecciosas fortemente recomendada. A resistência isolada a Ertapenem não indica necessariamente resistência cruzada a Meropenem ou Imipenem. Se suscetível a ambos os últimos, qualquer um pode ser usado. Consulte Clin Infect Dis 2019; 68:519 ; Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18 para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes
Resistência a acima e Ceftazidima-avibactam, Meropenem-vaborbactam, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, TMP-SMX	Este padrão in vitro é consistente com a produção de uma metalo-beta-lactamase . Resistência frequentemente associada a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos	Ceftazidima-avibactam 2,5 g em 3h IV a cada 8h + Aztreonam 2 g IV em 2h a cada 8h OU Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas	Consulta de doenças infecciosas fortemente recomendada. Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser eficaz.
Resistência a polimixinas e a todos os outros antibióticos testados		Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas	Consulta de doenças infecciosas fortemente recomendada, se disponível

Regimes alternativos

- O laboratório relata que a cepa não produz uma ESBL e a suscetibilidade confirmada ao agente selecionado
 - Cefazolina 1 g IV q8h
 - TMP-SMX administrado como 10 mg/kg/dia (componente TMP) em 2-3 doses divididas
 - Amoxicilina-clavulanato 1,2 -2,4 g IV a cada 8h (quando disponível)
 - (Gentamicina ou Tobramicina) 7 mg/kg q24h, dose ajustada para função renal
- Cepa é um produtor de ESBL
 - Origem fora do trato urinário:
 - Ceftolozane-tazobactam 1,5 g em 3 horas IV a cada 8 horas
 - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido durante 3 horas a cada 8 horas
 - Fonte do trato urinário

- Pielonefrite e outras ITUs complicadas
 - Temocilina 2 g IV q12h (quando disponível)
 - Fosfomicina IV 6 g IV durante 60 minutos a cada 8 horas (quando disponível)
- Cepa resistente a carbapenemase, suspeita de ser produtora de metalo-beta-lactamase
 - Plazomicina 15 mg/kg uma vez ao dia pode ser uma opção (aprovado pela FDA apenas para ITU complicada e a duração recomendada é de 4 a 7 dias).

Stewardship

- Os carbapenêmicos devem ser reservados para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL ou para o tratamento de infecções anaeróbicas/aeróbicas mistas.
- Embora ativo contra ESBLs e beta-lactamases relacionadas, o uso de ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam deve ser reservado para pacientes com mecanismo documentado de resistência à carbapenemase.

Comentários

- **Cefiderocol:** aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
 - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumonia, bacteremia ou ITU complicada, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- **Cepas produtoras de ESBL :**
 - Fluoroquinolonas ou aminoglicosídeos podem ser eficazes se a cepa for suscetível, mas os produtores de ESBL são frequentemente resistentes concomitantemente
- **Para *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs)**
 - A combinação de Meropenem + polimixina (polimixina B ou colistina) **não é** recomendada com base em um estudo controlado randomizado com falha ([Lancet Infect Dis 2018; 18:391](#))
 - A maioria, 77%, dos pacientes inscritos teve infecções por *Acinetobacter baumannii*
 - O estudo foi insuficiente para avaliar a eficácia em relação a outras bactérias produtoras de carbapenemase: por exemplo, *Enterobacteriales* e *P. aeruginosa*
 - Na pendência dos resultados dos ensaios clínicos controlados em andamento, parece razoável evitar a combinação de uma polimixina com um carbapenem
 - Ceftazidima-avibactam
 - Superior à Colistina em um estudo observacional de eficácia comparativa de infecções devido a Enterobacteriales resistentes a carbapenem ([Clin Infect Dis 2018 Jan 6;66\(2\):163](#)).
 - Estudo retrospectivo mostrou eficácia contra infecções *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC do trato urinário, trato respiratório inferior e infecções intra-abdominais ([Clin Infect Dis 2021; 73:1664](#))
 - Aumento do reconhecimento de cepas altamente virulentas e mucóides (hipermucoviscosas). Pode causar infecção, geralmente metastática (por exemplo, abscesso hepático), em hospedeiros saudáveis. Consulte [Clin Infect Dis 58:225, 2014](#).
- Agentes em investigação em desenvolvimento clínico tardio com atividade vs bacilos gram-negativos MDR:
 - Aztreonam-avibactam

- Diretriz da IDSA sobre o tratamento de produtores de ESBL e carbapenemases ([Clin Infect Dis 2022;75:187](#))

Complexo *Enterobacter cloacae*

- *Enterobacter* carregam o gene da cefalosporinase ampC em uma das duas formas:
 - **gene cromossômico ampC** (transportado por praticamente todos os isolados)
 - Induzível e normalmente reprimido de modo que **o gene ampC pode não ser detectado por testes de rotina in vitro de suscetibilidade a antibióticos**
 - AmpC não é inibida por inibidores beta-lactâmicos de beta-lactamase, clavulanato, sulbactam, tazobactam
 - A exposição a cefalosporinas de 3ª geração pode selecionar mutantes desreprimidos que superexpressam AmpC, com **surgimento de resistência durante a terapia em 5-20% dos cursos de tratamento**, maior risco em pacientes com uma grande carga de organismos, por exemplo, bacteremia e /ou pneumonia; evite Ceftriaxona, Cefotaxima e Ceftazidima para o tratamento de infecções causadas por esta espécie, mesmo que os testes in vitro indiquem suscetibilidade.
 - **Gene plasmídeo AmpC** (raro)
 - Produção constitutiva e de alto nível de AmpC
 - **A resistência é evidente no teste inicial de suscetibilidade in vitro**
 - Primer em beta-lactamases AmpC: [Clin Infect Dis 2019;69:1446](#)
- *Enterobacter* spp. pode ser resistente a múltiplas drogas (MDR) devido a outros mecanismos:
 - Genes codificados por plasmídeos que conferem resistência a carbapenêmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas
 - ESBLs detectadas pela ampla resistência de tais isolados a cefalosporinas de 3ª geração, mas não facilmente distinguíveis de ampC desreprimido ou codificado por plasmídeo.
 - Superexpressão de bombas de efluxo de drogas
 - alterações alvo
 - Mutações de proteínas da membrana externa que afetam a permeabilidade de drogas

Para uma discussão mais aprofundada dos mecanismos de resistência, questões e considerações de tratamento, consulte as Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ([Clin Infect Dis 2022;75:187](#)), ([Clin Infect Dis 2022;74:2089](#)).

Classificação

- Bacilos gram-negativos aeróbios facultativos
- *Enterobacter cloacae* inclui:
 - *Enterobacter cloacae*
 - *Enterobacter hormaechei*

Regimes primários

As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica

Recomendações baseadas no status de detecção de patógenos e suscetibilidade in vitro

Relatórios de laboratório	Modificando Circunstâncias	Regimes recomendados	Comentários
Presença de Enterobacter spp.; testes de sensibilidade in vitro pendentes, terapia empírica	Taxa ESBL local <10-15%	Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacina 750 mg IV uma vez ao dia Cefepima 1-2 g em 3h IV a cada 8-12h	As cefalosporinas de 3ª geração não são uma boa opção, pois pode surgir resistência na terapia devido à seleção de mutantes desreprimidos de ampC; Piperacilina-tazobactam também deve ser evitado para o tratamento de infecções graves por Enterobacter cloacae
	Taxa de ESBL local >15% e/ou infecção grave ou hospedeiro imunocomprometido	Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h	
Suscetibilidade in vitro a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima		Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou Levofloxacina 750 mg IV a cada 24 horas TMP-SMX 10 mg/kg/dia (componente TMP) em 2-3 doses divididas Cefepima (como acima)	Aztreonam, piperacilina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, embora indutores fracos do gene ampC, têm o potencial de selecionar mutantes resistentes que superexpressam AmpC e não são recomendados
Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima	Provável produtor de ESBL ou superprodutor de AmpC	Meropenem 1-2 g a cada 8 horas OU Ertapenem 1 g IV a cada 24 horas Se suscetível: Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou Levofloxacina 750 mg IV a cada 24 horas Se suscetível: TMP-SMX 10 mg/kg/dia (componente TMP) em 2-3 doses divididas	Isolado pode parecer suscetível a Piperacilina-tazobactam in vitro, mas falha clinicamente e não é recomendado. Considere Meropenem 2 g infundido durante 3 horas a cada 8 horas para infecções mais graves
Resistência a meropenem, imipenem ou ambos, mas suscetibilidade a ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam	Interpretado como produção de carbapenemase do tipo KPC	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido em 3h a cada 8h Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV em 30 min a cada 6h (CrCl > 90 mL/min)	Consulta de doenças infecciosas recomendada Ver Clin Infect Dis 2019; 68:519 ; Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18 para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes
Resistência a ceftazidima-avibactam e/ou meropenem-vaborbactam	Sugere a produção de uma metalo-beta-lactamase e/ou outro(s) mecanismo(s) de resistência a carbapenem (por exemplo, mutações porinas, bombas de efluxo)	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido durante 3h q8h + Aztreonam 2 g IV infundido durante 3h q8h (ver Comentários) OU Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas	A consulta de doenças infecciosas é fortemente recomendada. Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a eficácia não tenha sido comprovada. Polimixina B: ver comentários abaixo

Pan-resistência a medicamentos, ou seja, a cepa é resistente a polimixinas e a todos os outros antibióticos testados		Nenhuma terapia eficaz conhecida: Consulta de doenças infecciosas essencial.	Ver regimes alternativos e comentários
---	--	--	--

Regimes alternativos

- **O laboratório relata suscetibilidade a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima (deve-se presumir que a cepa carrega o gene AmpC cromossômico reprimido).**
 - ([Gentamicina](#) ou Tobramicina) 7 mg/kg q24h (ajuste a dose com base na função renal)
 - Nota: Evite cefalosporinas que não sejam Cefepima
- Laboratório relata isolado de ESBL com resistência in vitro a cefalosporinas de espectro estendido, aztreonam, fluoroquinolonas,
 - Origem fora do trato urinário:
 - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido em 3h a cada 8h
 - [Ceftolozane-tazobactam](#) 1,5 g em 3h IV a cada 8h
 - Fonte do trato urinário:
 - [Temocilina](#) 2 g IV q12h (quando disponível)
 - Plazomicina 15 mg/kg IV q24h X 4-7 dias:
 - Um aminoglicosídeo estável na presença de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. Aprovado pela FDA para ITUs complicadas
 - ITU complicada: [fosfomicina](#) 6 g IV durante 60 minutos a cada 8 horas (quando disponível) (ver comentários para IND de emergência nos EUA)
 - Cistite não complicada: Fosfomicina 3 gvox 1 dose
- Resistente a todos os carbapenêmicos devido à produção de metalo-carbapenemase
 - Consulta de Doenças Infecciosas sugerida
 - [Cefiderocol](#) 2 g IV durante 3h a cada 8h (ver comentários)

Stewardship

- Os carbapenêmicos devem ser reservados para infecções por Enterobacter, para as quais é necessária uma cobertura mista de aeróbicos e anaeróbicos ou para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL.
- Embora ativo contra ESBLs e beta-lactamases relacionadas, o uso de Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam deve ser reservado para pacientes com mecanismo documentado de resistência à carbapenemase.

Comentários

- O aztreonam não é hidrolisado por metallo-carbapenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbapenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte [Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61\(4\). pii:e02243-16](#)
- **Polimixina B: A combinação de Meropenem + uma polimixina (polimixina B ou colistina) não é recomendada**

- Com base em um estudo controlado randomizado com falha ([Lancet Infect Dis 2018;18:391](#))
- 77% das infecções foram devidas a *Acinetobacter baumannii*
- Ensaio com potência insuficiente para avaliar a eficácia da combinação versus KPCs e *P.aeruginosa*
- **Cefiderocol:** aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
 - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumoínia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- **Cefepima** em comparação com outras cefalosporinas de espectro estendido
 - Penetra na membrana externa bacteriana mais rapidamente do que outras cefalosporinas
 - Indutor fraco do gene AmpC cromossômico e resistente à hidrólise por AmpC
 - Tende a não selecionar mutantes resistentes
 - Os superprodutores de AmpC podem produzir níveis suficientemente altos de AmpC para inativar a cefepima se outras mutações (por exemplo, porina, bombas de efluxo) estiverem presentes.
- Outros agentes aprovados ou em investigação com atividade vs MDR GNB:
 - Aztreonam-avibactam (fase tardia de desenvolvimento)
 - [Eravaciclina](#) (estável na presença de ESBLs e AmpC)
 - Fosfomicina (formulação IV quando disponível)
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ([Clin Infect Dis 2022;75:187](#)), ([Clin Infect Dis 2022;74:2089](#)).

Enterococcus faecalis

- *Enterococcus faecalis* é menos resistente à Vancomicina do que *E. faecium*, mas é cada vez mais resistente à Estreptomicina (CIM >2.000 ug/ml) e/ou Gentamicina (CIM > 500 µg/mL), caso em que não há sinergia com a penicilina.
- A resistência à penicilina é incomum, mas quando ocorre, o mecanismo é: 1) produção de uma penicilinase (muito rara) ou 2) uma alteração no alvo do fármaco da proteína de ligação à penicilina (mecanismo usual).

Classificação

- Cocos Gram positivos em pares, cadeias

Regimes primários

- Consulte Endocardite enterocócica para recomendações de tratamento específicas
- Cepas susceptíveis à penicilina
 - Para infecções sistêmicas: Penicilina G 3 milhões de unidades IV a cada 4 horas ou Ampicilina 2 g IV a cada 4 horas.
 - Para cistite (somente): Nitrofurantoína 100 mg via oral a cada 6 horas ou Fosfomicina 3 gramas via oral x 1 dose ou Amoxicilina 1 grama via oral a cada 12 horas
- Cepas resistentes à penicilina
 - Para infecções sistêmicas: Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h
 - Se o isolado for beta-lactamase positivo, Ampicilina-Sulbactam 3 g IV a cada 6h
 - Para cistite: Nitrofurantoína (Macrobid) 100 mg vo duas vezes ou Fosfomicina 3 gvo x 1 dose
- Cepas resistentes à vancomicina (VRE)
 - Consulta recomendada
 - Para infecções sistêmicas graves (por exemplo, endocardite):

- Daptomicina 8-12 mg/kg IV q24h + (Ampicilina 2 g IV q4h OU Ceftriaxona 2 g IV q12h OU Ceftarolina 600 mg IV q8h)
- Para cistite: Nitrofurantoína 100 mg vo a cada 6 horas ou Fosfomicina 3 gvo x 1 dose

Regimes alternativos

- Bacteremia VRE: Linezolida 600 mg IV/po duas vezes ao dia como alternativa à Daptomicina (ver Comentários)

Comentários

- 3 meta-análises comparando Linezolida sozinha com Daptomicina sozinha para infecções da corrente sanguínea VRE sugeriram um benefício de sobrevivência com o uso de Linezolida. No entanto, um estudo de coorte VA de bacteremia VRE comparando Linezolid sozinho vs Daptomicina sozinho descobriu que Linezolid estava associado a maior mortalidade em 30 dias e falha microbiológica ([Clin Infect Dis 2015; 61:871](#)). A linezolida é bacteriostática, uma desvantagem teórica na endocardite, e o uso prolongado acarreta risco de toxicidade e neurotoxicidade da medula óssea.
- NOTA: *E. faecalis* é resistente a [Quinupristina-dalfopristina](#) (Synercid).
- Revisão de VRE: [Infect Dis Clin North Am. 2016; 30:953](#).

Enterococcus faecium

- *Enterococcus faecium* é frequentemente resistente à penicilina, aminoglicosídeos e vancomicina (VRE). A consulta de doenças infecciosas é imperativa!
- A resistência aos beta-lactâmicos é quase universal entre as cepas de *E. faecium* e há frequente resistência concomitante aos aminoglicosídeos e à vancomicina.

Classificação

- Cocos Gram positivos em pares, cadeias

Regimes primários

- *Cepas susceptíveis à penicilina*
 - Para infecções sistêmicas: [Penicilina G](#) 3 milhões de unidades IV q4h ou [Ampicilina](#) 3-4 g IV q6h
 - Para cistite (somente): [Nitrofurantoína](#) 100 mg via oral a cada 6 horas ou Fosfomicina 3 gramas via oral x 1 dose ou [Amoxicilina](#) 1 grama via oral a cada 12 horas
- *Cepas resistentes à penicilina*
 - Para infecções sistêmicas: [Vancomicina](#) 15-20 mg/kg IV q8-12h
 - Para cistite: [Nitrofurantoína](#) 100 mg vo a cada 6 horas ou [Fosfomicina](#) 3 gvo x 1 dose
- *Cepas resistentes à vancomicina (VRE)*
 - **Consulta fortemente recomendada.**
 - Para infecções sistêmicas, bacteremia: [Daptomicina](#) 10-12 mg/kg IV a cada 24h + ([Ampicilina](#) 2 g IV a cada 4h OU [Ceftriaxona](#) 2 g IV a cada 12 h OU [Ceftarolina](#) 600 mg IV a cada 8h)
 - [Linezolida](#) 600 mg IV/PO q12h
 - Para cistite: [Nitrofurantoína](#) 100 mg vo a cada 6 horas ou [Fosfomicina](#) 3 gvo x 1 dose

Regimes alternativos

- Infecções por VRE:
 - [Quinupristina-Dalfopristina](#) 7,5 mg/kg IV a cada 8h
 - Não é mais aprovado pela FDA para infecções sistêmicas.

- Vários problemas. Necessita de linha central para administração. Falhas quando usado como monoterapia. Se nenhuma outra opção combinar com a Ampicilina ([Circulação 127: 1810, 2013](#))
- [Linezolida](#) 600 mg IV/po duas vezes por dia
 - Alternativa à Daptomicina para o tratamento de bacteremia por VRE, mas os dados são conflitantes sobre qual é a melhor ([Crit Care Med 2018; 46:1634](#) e editorial [1700](#))

Stewardship

- A dose de daptomicina ≥ 9 mg/kg está associada a menor mortalidade no tratamento de bacteremia por VRE ([Clin Infect Dis 2017;64:605](#)).
- A linezolida deve ser usada para tratamento de infecções por VRE se a Daptomicina MIC > 4 $\mu\text{g/mL}$.

Comentário

- Melhor usar daptomicina em terapia combinada. O beta-lactâmico concomitante impede o desenvolvimento de resistência e pode reverter a resistência se a resistência à daptomicina já for evidente
- Para cepas com fenótipo Van B (resistente a vancomicina/suscetível a teicoplanina), a [teicoplanina](#), de preferência em combinação com estreptomicina ou gentamicina (se não for altamente resistente a aminoglicosídeos), pode ser eficaz.
- Para revisão do tratamento VRE: [Infect Dis Clin North Am 2016 Jun;30\(2\):415-43](#).

Neisseria meningitidis

- Isolamento de *N. meningitidis* no LCR, sangue e, ocasionalmente, em outros locais estéreis (fluido articular, pericárdio).
- Os esquemas listados abaixo são para o tratamento de meningite bacteriana.

Classificação

- diplococos gram negativos

Regimes primários

- [Ceftriaxona](#) 2 g IV q12-24h (q12h para meningite suspeita ou documentada) ou [Cefotaxima](#) 2 g IV q4-6h (quando disponível fora dos EUA)

Regimes alternativos

- [Penicilina G](#) aquosa 3-4 milhões de unidades IV a cada 4 horas (dose máxima de 24 milhões de unidades/dia recomendada para meningite)
- [Ampicilina](#) 2 g IV a cada 3-4h (dose mais alta para meningite)
- Cloranfenicol 100 mg/kg/dia em 4 doses fracionadas até a dose máxima de 4 g/dia.
- [A](#) ciprofloxacina é listada como uma opção de tratamento na meningite pelas diretrizes da ESCMID, mas a eficácia não está bem estabelecida ([Clin Microbiol Infect 2016 maio;22 Supl 3:S37](#)).

Stewardship

- Teste de sensibilidade recomendado antes de mudar de ceftriaxona ou cefotaxima empírica para penicilina ou ampicilina devido ao aumento relatado na incidência de resistência à penicilina (e/ou ciprofloxacina) nos EUA ([MMWR 69:735, 19 de junho de 2020](#) ; [Clin Infect Dis. 2021; 73:1185](#)).

Prevenção

- Consulte [Meningococo ACWY, Vacinas](#) e [Meningococo B, Vacinas](#) para indicações, produtos disponíveis, dosagem e características da vacina para prevenção pré-exposição.
 - Os esquemas para vacinas MenB podem variar durante situações de surto.

Comentários

- A penicilina ou cefalosporina de terceira geração continua sendo o tratamento de escolha.
- Cloranfenicol:
 - Aumento da resistência mundial ao cloranfenicol.
 - Nota: outros regimes preferidos devido a taxas de mortalidade mais altas com cloranfenicol ([J Antimicrob Chemother 70: 979, 2015](#))

Neisseria gonorrhoeae

- Infecção sexualmente transmissível.
- Isolamento do organismo em cultura de uretra, colo do útero, sangue, faringe ou líquido articular ou por teste de amplificação de ácido nucleico de urina, uretra ou corrimento cervical.
- Diferenciado do meningococo pela fermentação da glicose, mas não da maltose
- Consulte as Diretrizes do CDC 2020 em [MMWR 69:1911 2020](#) ou as diretrizes atualizadas do CDC 2021 STD [MMWR Recomm Rep 70 \(RR-4\):1 2021](#) European Guidelines [Int J. STD & AIDS, 2020](#)
- Fluoroquinolonas não recomendadas. As cefalosporinas orais geralmente são menos eficazes.
- **Resistência emergente:** as recomendações do CDC de 2015 foram para 2 medicamentos eficazes (Ceftriaxona + Azitromicina), mas revisadas em 2020 para Ceftriaxona 500 IM à luz do aumento da resistência à azitromicina e padrões estáveis de resistência à Ceftriaxona.
- Veja [o relatório do CDC sobre vigilância de DST](#) em 2018

Classificação

- diplococos gram negativos

Regimes primários

- Infecção gonocócica da uretra, colo do útero, reto ou faringe: [Ceftriaxona](#) 500 mg IM x uma dose
- Peso \geq 150 kg (300 lb) [Ceftriaxona](#) 1 g IM x uma dose
- Na Europa: [Ceftriaxona](#) 1g IM x uma dose + [Azitromicina](#) 2 gmvo
- Doses mais altas de [ceftriaxona](#) (1 g) são recomendadas para infecção disseminada, doença conjuntival e endocardite.
- Se a infecção por clamídia não puder ser descartada ou [C. trachomatis concomitante](#), recomende o tratamento empírico com [Doxiciclina](#) 100 mg vo duas vezes por 7 dias

Regimes alternativos

- Uretrite gonocócica não complicada, cervicite ou infecção retal (Para cada um dos esquemas listados abaixo, o Teste de Cura é recomendado uma semana após o tratamento):
 - [Azitromicina](#) 2 gvox 1 + [Gentamicina](#) 240 mg IM x 1
 - [Cefixima](#) 800 mg vo se Ceftriaxona IM não estiver disponível, mas este esquema tem níveis mais baixos e é de eficácia limitada para infecção faríngea
 - Nota: [Azitromicina](#) 2 gmvo em dose única, espectinomina 2 g IM x uma dose **não são mais recomendados**
 - Se a infecção por clamídia não puder ser descartada, recomende o tratamento empírico com Doxiciclina 100 mg vo duas vezes por dia x 7 dias
 - Em locais onde permitido, o parceiro deve ser tratado com [Cefixima](#) 800 mg via oral \pm [Doxiciclina](#) 100 mg via oral duas vezes por dia x 7 dias
- Recomendações europeias (IntJ STD and AIDS, 2020):
 - Primeira linha: [Ceftriaxona](#) 1 g IM x 1 + Azitromicina 2 gvox 1
 - Alternativo:

- [Ceftriaxona](#) 1g IM ×1 (recomendo Doxiciclina 100 2 vezes ao dia x 7 dias se *Chlamydia* não for excluída por NAAT)
 - Espectinomicina 2 g IM ×1 + [Azitromicina](#) 2 gvox 1
 - Falha no tratamento:
 - [Ceftriaxona](#) 1 g IM ×1 + [Azitromicina](#) 2 gm ×1
 - [Gentamicina](#) 240 mg IM ×1 + [Azitromicina](#) 2 gvo ×1
- Para pacientes gravemente alérgicos à cefalosporina, os regimes alternativos recomendados incluem:
 - [Azitromicina](#) 2 gvox 1 + [Gentamicina](#) 240 mg IM x 1
 - [Azitromicina](#) 2 gmvox 1 + [Gemifloxacina](#) 320 mg x1

Stewardship

- O desenvolvimento de resistência gonocócica tem sido inexorável [Clin Infect Dis.](#) 5 de abril de 2018. doi: 10.1093/cid/ciy271.
- A resistência a múltiplas drogas está aumentando com relatos de gonococos resistentes tanto à ceftriaxona quanto à azitromicina. O tratamento foi bem-sucedido em um caso MDR no Reino Unido com resistência à ceftriaxona e resistência de alto nível à azitromicina com ertapenem ([Euro Surveill.](#) 2018 Jul;23(27))
- Diretrizes nacionais e internacionais foram formuladas para retardar a seleção e disseminação de organismos resistentes [Nat Rev Urol.](#) 2017 mar;14(3):139-152.
- A cobertura dupla de gonorreia era recomendada desde 1985, mas aumentando os efeitos dos macrolídeos no microbioma e o surgimento de outros organismos resistentes a macrólidos, a azitromicina não é mais recomendada com Ceftriaxona nos EUA a partir das recomendações de 2020 ([MMWR 69:1911 2020](#))

Comentários

- Alta dose de azitromicina (2 g) associada a efeitos colaterais gastrointestinais frequentes, alto custo e preocupação com o aumento da resistência de organismos patogênicos.
- Pacientes de alto risco (por exemplo, HSH) devem ser testados em vários locais (reto, uretra, faringe).
- A espectinomicina está disponível fora dos EUA. Não é eficaz para infecções faríngeas.
- A infecção faríngea geralmente é assintomática e mais difícil de erradicar. Não use cefalosporinas orais para tratar a gonorréia faríngea.
- O teste de cura não é necessário para infecções urogenitais ou retais, mas é recomendado para infecções faríngeas.
- Se Ceftriaxona IM não estiver disponível, as diretrizes dos EUA sugerem [Cefixima](#) , 800 mg vo x 1 dose, enquanto as diretrizes europeias sugerem [Cefixima](#) , 400 mg vo x 1 dose + Azitromicina, mas precisam de teste de cura (NAAT ou cultura) uma semana após o tratamento.
- Nota: Diretrizes do CDC dos EUA 2020 [MMWR 69:1911 2020](#) e 2020 As diretrizes europeias [Int J. STD & AIDS, 2020](#) são semelhantes, mas não iguais.
 - As diretrizes europeias recomendam o teste de cura, enquanto as diretrizes dos EUA não (exceto GC faríngeo).
 - As diretrizes europeias ainda recomendam ceftriaxona mais tratamento de dose única para *clamídia* com 2 g de azitromicina (ou doxiciclina).
 - As Diretrizes Europeias recomendam 1 g de Ceftriaxona IM.
- Para obter um resumo das evidências que contribuem para as diretrizes revisadas do CDC 2020/2021 [Clin Inf Dis 74:S95 2022](#)

Proteus sp. (mirabilis, penneri, vulgaris)

- Proteus sp. causam uma variedade de infecções que variam de ITUs não complicadas a infecções fatais do abdômen, pele e tecidos moles, pulmão e outros locais em hospedeiros normais e imunocomprometidos.
 - As infecções do trato urinário são as mais comuns e frequentemente associadas a cateteres.
 - As espécies de Proteus são conhecidas pela formação de biofilme e pela produção de uma potente enzima urease que, por sua vez, estimula a formação de cálculos (estruvita) no trato urinário.
 - A urease converte uréia em CO₂ e amônia. O resultado é urina alcalina que promove a precipitação de cristais de fosfato de amônia e magnésio e formação de cálculos
 - 10-15% dos cálculos ureterais compostos de fosfato de amônio e magnésio (chamados cálculos de estruvita)
 - A terapia específica depende da suscetibilidade antimicrobiana, local e gravidade da infecção.
 - Para discussão de mecanismos de resistência a antibióticos, questões e considerações de tratamento.

Classificação

- Bacilos Gram negativos, móveis (enxames na placa de cultura)
 - *Proteus mirabilis* (indole negativo)
 - *Proteus penneri* (indole negativo)
 - *Proteus vulgaris* (indole positivo)

Regimes primários

As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica

relatórios de laboratório	Modificando Circunstâncias	Regimes recomendados	Comentários
Cultura positiva para Proteus spp ., resultados de suscetibilidade pendentes, terapia empírica	Taxa ESBL local <15%	Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV dose de ataque durante 30 min; 4 horas depois, iniciar 3,375 g IV infundidos durante 4 horas; repetir infusão de 4 horas de 3,375 g a cada 8h Ciprofloxacino 400 mg IV duas vezes por dia ou Levofloxacino 750 mg IV a cada 24h Cefazolina 1 g IV a cada 12 h ou Ceftriaxona 1-2 g IV a cada 24h	
	Taxa ESBL local > 15%	Meropenem 1-2 g IV a cada 8h Cefepima 2 g IV em 2h a cada 8h	
Espécie Proteus indole positiva	Consistente com a superprodução de	Meropenem 1-2 g IV a cada	Maior % de resistência in vitro ao Imipenem em

(geralmente vulgaris) com resistência in vitro a aztreonam, ceftriaxona e/ou cefotaxima	um ESBL e/ou AmpC	8h Ertapenem 1 g IV a cada 24h.	comparação com outros carbapenêmicos Evite Pip/tazo se houver suspeita de produção de ESBL; pode ser susceptível. in vitro, mas falha clinicamente
Resistência a todos os carbapenêmicos, mas suscetível a meropenem-vaborbactam e ceftazidima-avibactam	Sugere a produção de carbapenemase produtora de Klebsiella baseada em serina (KPC)	Meropenem-vaborbactam 4 g IV durante 3h a cada 8h OU Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 2 horas a cada 8 horas	Consulta de doenças infecciosas recomendada Ver Clin Infect Dis 2019; 68:519 ; Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18 para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes.
Resistência a todos os carbapenêmicos, meropenem-vaborbactam, ceftazidima-avibactam	Sugere a produção de metalo-beta-lactamase	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3 h a cada 8h + Aztreonam 2 g durante 3h IV a cada 8h (ver Comentários) OU Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas	Consulta de Doenças Infecciosas fortemente recomendada Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a eficácia não tenha sido comprovada

Regimes alternativos

- **Nenhuma evidência de que a cepa infectante esteja produzindo uma ESBL ou AmpC baseada em plasmídeo:**
 - [Cefixima](#) ou [Cefpodoxima](#) ou [Cefdinir](#) (todos via oral)
 - [Fosfomicina](#) 3 g vox 1 dose (somente ITU)
 - Alergia grave a beta-lactâmicos: [Aztreonam](#)
- **Se a suscetibilidade in vitro consistente com a produção de ESBL e o paciente não puder receber carbapenem, outras opções:**
 - Um [aminoglicosídeo](#) ou uma [fluoroquinolona](#) se suscetível
 - [Ceftolozane-tazobactam](#) 1,5 g em 3h IV a cada 8h ou [Ceftazidima-avibactam](#) 2,5 g IV em 3h a cada 8h
 - Ambos são estáveis na presença de ESBLs e são aprovados para o tratamento de ITUs complicadas e infecções intra-abdominais (com [Metronidazol](#)).
 - [Temocilina](#) 2 g IV q12h (quando disponível)
 - Cistite não complicada: [Fosfomicina](#) 3 g vox 1 dose
 - ITU complicada: [Fosfomicina](#) 6 g IV q8h (quando disponível)
- **Resistência in vitro de espécies de Proteus a todos os carbapenêmicos, incluindo meropenem-vaborbactam, com resistência concomitante a ceftazidima-avibactam, fluoroquinolonas, TMP/SMX e aminoglicosídeos**
 - Consulta de Doenças Infecciosas necessária
 - Regimes de salvamento possíveis:
 - [Plazomicina](#) 15 mg/kg uma vez ao dia, se disponível

- Carbapenêmicos de reserva para infecções anaeróbicas/aeróbicas mistas ou para tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL
- Reserve ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam para infecções causadas por bactérias documentadas como produtoras de carbapenemases
- Resistência a antibióticos:
 - Espécies de *Proteus* são intrinsecamente resistentes a polimixinas
 - Verifique a suscetibilidade de todos os carbapenêmicos. Não é possível assumir resistência ao meropenem se o laboratório indicar resistência ao imipenem.

Comentários

- Não use Piperacilina-tazobactam para suspeita ou produção comprovada de ESBL, mesmo se houver suscetibilidade in vitro; falhas clínicas relatadas: [Antimicrob Agents Chemother 57:3402, 2013](#).
- Ceftazidima-avibactam + Aztreonam: O aztreonam não é hidrolisado por metallocarbapenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbapenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte [Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61\(4\). pii:e02243-16](#)
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
 - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumoinia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- Medicamento experimental em estágios avançados de desenvolvimento
 - Aztreonam-avibactam
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ([Clin Infect Dis 2022;75:187](#)), ([Clin Infect Dis 2022;74:2089](#)).

Pseudomonas aeruginosa

- As recomendações abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica.
- *Pseudomonas aeruginosa* causa uma variedade de infecções locais e sistêmicas em hospedeiros normais e imunocomprometidos: por exemplo,
 - Pneumonia associada à ventilação mecânica
 - Semeadura hematogênica da pele evoluindo para úlceras profundas, denominada ectima gangrenoso em pacientes neutropênicos
- *P. aeruginosa* tem uma ampla variedade de mecanismos de resistência antibacteriana que podem ocorrer em combinação, incluindo:
 - Mutantes de permeabilidade devido a bombas de efluxo de múltiplas drogas e/ou perda de porinas da membrana externa mais comumente, particularmente para resistência a carbapenêmicos
 - Beta-lactamase mediada
 - AmpC (mais comum) devido à produção e/ou superexpressão de AmpC cromossômico que hidrolisa penicilinas, monobactâmicos, cefalosporinas (cefepima é uma exceção possível) e não inibido por inibidores de serina-beta-lactamase (por exemplo, tazobactam)
 - Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (incomum) hidrolisam cefalosporinas antipseudomonas (por exemplo, cefepima, ceftazidima)
 - A produção de serina carbapenemases é rara, mas metalo-beta-lactamases podem estar presentes

- Mutação do alvo da droga: por exemplo, resistência à fluoroquinolona devido à seleção de mutantes da girase
- Para uma discussão mais aprofundada sobre os mecanismos de resistência, problemas e considerações de tratamento. Consulte Comentários para referência das Diretrizes da IDSA.

Classificação

- Bacilos gram negativos aeróbicos , não fermentadores de glicose

Relatórios de laboratório	Modificando Circunstâncias	Regimes recomendados	Comentários
Resultados do teste de suscetibilidade a antibióticos ainda não disponíveis, escolha do agente específico guiada por padrões locais de suscetibilidade aos beta-lactâmicos, terapia empírica		Piperacilina-tazobactam , Ceftazidima , Cefepima Meropenem (NOTA: Ertapenem não é ativo vs. <i>P. aeruginosa</i>) Ceftolozane-tazobactam Ciprofloxacina , Levofloxacina (não é primeira linha, uma opção em caso de alergia grave a beta-lactâmicos) Tobramicina , Gentamicina , Amicacina (não é primeira linha, uma opção em caso de alergia grave a beta-lactâmicos, não recomendado como agente único)	Se gravemente doente, é razoável considerar a terapia de combinação para garantir que pelo menos um agente ativo seja administrado (consulte Regimes alternativos)
Resultados de suscetibilidade disponíveis sem detecção de resistência in vitro; opções de tratamento em monoterapia		Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV dose de ataque durante 30 minutos, então, 4 horas depois, iniciar 4,5 g IV durante 4 horas e então repetir a cada 8 horas durante 4 horas. Ceftazidima 2 g IV q8h Cefepima 2 g IV q8h Meropenem 1-2 g IV q8h Para alergia grave a beta-lactâmico mediada por IgE: Aztreonam 2 g IV a cada 6h	Para Meropenem, considere o uso de dose mais alta infundida durante 3 horas a cada 8h para infecções mais graves ou para cepas com MICs próximas ao ponto de interrupção Para Ceftazidima ou Cefepime considerar o uso de infusão de 3h

<p>Cepa resistente a Piperacilina-tazobactam e/ou Cefazidima e/ou Cefepime e/ou Aztreonam</p>	<p>ESBL [incomum] ou resistência AmpC; mutante de permeabilidade</p>	<p>Meropenem 1-2 g IV a cada 8h (dose mais alta infundida durante 3 horas a cada 8h para infecções mais graves ou para cepas com MICs próximas do ponto de interrupção) Ceftolozane-tazobactam 1,5 g IV durante 1 hora a cada 8 horas (não pneumonia) ou 3 g IV durante 1 hora a cada 8 horas (pneumonia adquirida no hospital ou associada à ventilação mecânica)</p>	<p>A resistência cruzada é comum entre os beta-lactâmicos não carbapenêmicos e, mesmo se suscetíveis a esses agentes, o Meropenem ou o Cefotazane-tazobactam são os preferidos. Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 8h ou 750 mg voa cada 12h se suscetível</p>
<p>Cepa resistente a Meropenem, suscetível a não-carbapenem, anti-pseudomonais beta-lactâmicos</p>	<p>Resistência provavelmente devido à combinação de efluxo e mutações porinas específicas para carbapenêmicos</p>	<p>Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV dose de ataque durante 30 minutos, então, 4 horas depois, iniciar 4,5 g IV durante 4 horas e então repetir a cada 8 horas durante 4 horas. Ceftazidima 2 g IV a cada 8h infundido por 3h Cefepima 2 g IV a cada 8h infundido em 3h Para alergia grave a beta-lactâmico mediada por IgE: Aztreonam 2 g IV a cada 6h Ceftolozane-tazobactam 3 g IV durante 1 hora a cada 8 horas (pneumonia adquirida no hospital ou associada à ventilação mecânica)</p>	<p>Confirmar suscetibilidade a cefalosporinas antipseudomonas ou Piperacilina-tazobactam</p>
<p>Cepa resistente a carbapenêmicos e resistência a beta-lactâmicos não carbapenêmicos e antipseudomonas</p>	<p>Suscetível a Ceftazidima-avibactam e Imipenem-cilastatina-relebactam: compatível com a produção de serina carbapenemase</p>	<p>Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3 horas a cada 8 horas OU Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV durante 30 min a cada 6h (CrCl >90 mL/min)</p>	<p>Perfil de resistência derivado do padrão fenotípico; sondas ou análise de sequência para confirmar o genótipo exato não está amplamente disponível</p>

	Resistente a Ceftazidima-avibactam e Imipenem-cilastatina-relebactam; compatível com a produção de metalo-beta-lactamase	Ceftazidima-avibactam 2,5 g em 3 horas a cada 8 horas + Aztreonam 2 g IV em 3 horas a cada 6 horas (ver Comentários) Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas (ver comentário)	Terapia ideal desconhecida, consulta de ID fortemente recomendada
--	--	--	---

Regimes alternativos

- Nenhuma resistência in vitro detectada
 - [Aztreonam](#) 2 g IV a cada 6h (para pacientes com alergia a beta-lactâmicos mediada por IgE)
 - [Levofloxacina](#) 750 mg IV a cada 24 horas ou [Ciprofloxacina](#) 400 mg IV a cada 8 horas (ver Comentário para pacientes com choque séptico)
 - [Cefoperazona](#) 2 g IV q12h (quando disponível)
 - [Imipenem-cilastatina](#) 0,5-1 g IV q6h
- Doença crítica, terapia combinada pendente de suscetibilidade in vitro:
 - Piperacilina-tazobactam ou Ceftazidima ou Meropenem **mais**
 - Tobramicina 7 mg/kg IV dose de ataque seguida de 5,1 mg/kg IV a cada 24 horas ou [Gentamicina](#) 7 mg/kg IV dose de ataque seguida de 5,1 mg/kg IV a cada 24 horas ou Amicacina 15 mg/kg IV a cada 24 horas (a amicacina pode ser ativa mesmo se Gentamicina e Tobramicina forem resistentes) **OU**
 - [Ciprofloxacina](#) 400 mg IV a cada 8 horas ou [Levofloxacina](#) 750 mg IV a cada 24 horas
- **Cepa ESBL:**
 - [Ceftazidima-avibactam](#) 2,5 g IV q8h
 - [Imipenem-cilastatina](#) 0,5-1 g IV q6h
- **Produtor de metalo-carbapenemase :**
 - Aconselha-se a consulta de Doenças Infecciosas
 - Polimixina B (Colistina se ITU)

Stewardship

- Não há valor para a terapia de combinação continuada uma vez que a suscetibilidade in vitro é conhecida
- Incentive o uso, se disponível, da detecção de patógenos com plataformas de PCR multiplex, sequenciamento de genes para identificar mecanismos de resistência e outras modalidades que melhorem a terapia direcionada.

Comentários

- **NOTA: as recomendações são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves para pacientes que necessitam de terapia sistêmica**
- **Cefiderocol.** Aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes. Comentário: Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumoinia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pacientes BAT (não estatisticamente significativo)

- **A resistência a carbapenem** geralmente ocorre devido à permeabilidade prejudicada e/ou atividade da bomba de efluxo e não a uma carbapenemase ([Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:1020](#))
 - A variabilidade na suscetibilidade in vitro à combinação de Ceftazidima-avibactam mais Aztreonam provavelmente se deve a mecanismos não enzimáticos de resistência ([Diag Microbiol & Infect Dis 2017; 88: 352](#) ; [Antimicrob Agents Chemother. 2017;61: e01008-17](#))
 - A combinação de (Meropenem ou Imipenem) + Polimixina B não é recomendada como resultado da falha de um ensaio clínico randomizado prospectivo para mostrar benefício: [Lancet Infect Dis 2018;18:391](#)
 - Resultados pendentes de ensaios clínicos controlados em andamento, prudente para evitar a combinação polimixina-carbapenem
 - Possível esquema de resgate de carbapenem-aminoglicosídeo para cepas extensivamente resistentes precisa de validação clínica.
 - Ertapenem não é ativo in vitro vs. *P. aeruginosa*.
- **Terapia combinada**
 - Benefícios potenciais de uma combinação para **terapia empírica** , especialmente em pacientes com alto risco de infecção por cepas multirresistentes:
 - Maior probabilidade de que pelo menos um dos dois medicamentos seja ativo
 - Diminuição do risco de seleção de subpopulações resistentes (não comprovado clinicamente, mas demonstrado em modelos animais)
 - Atividade antibacteriana aditiva ou sinérgica se ambas as drogas forem ativas (não comprovada clinicamente, mas demonstrada em modelos animais)
- **Beta-lactâmicos.**
 - **Ceftolozane-tazobactam**
 - De 3.851 isolados, 97% suscetível in vitro. 87,6% dos 699 isolados resistentes ao meropenem foram suscetíveis. Ref: [Agentes antimicrobianos Chemother 2017;61:e00465-17](#)
 - Relato de surgimento de resistência em 15% dos pacientes após 7 a 53 dias de terapia devido a mutações ampC
 - Mutações levam a resistência cruzada a ceftazidime-avibactam, mas restauram a suscetibilidade a imipenem-cilastatina-relebactam
 - Ref.: [Agentes Antimicrobianos Chemother 2021; 65: e00084-21](#)
- Referência:
 - Orientação da IDSA sobre o tratamento de isolados multirresistentes ([Clin Infect Dis 2022; 75: 187](#))

Serratia marcescens

- Os regimes de tratamento variam com base na cultura e nos resultados de suscetibilidade in vitro.
- A prevalência de cepas multirresistentes (MDR) está aumentando. *Serratia* sp. isolados podem expressar um ou mais mecanismos de resistência a antibióticos:
 - Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL)
 - Carbapenemases , serina e metaloenzimas
 - A resistência a outras classes de antibióticos pode ocorrer:
 - Suscetibilidade reduzida de aminoglicosídeos pode ser devido à produção de enzimas modificadoras de drogas, permeabilidade reduzida da parede celular e/ou bombas de efluxo, alteração do local de ligação ribossomal do antibiótico alvo

- **Serratia são intrinsecamente resistentes a polimixinas (polimixina B e colistina)**, ampicilina, ampicilina-sulbactam, clavulanato de amoxicilina, cefazolina, cefamicinas e nitrofurantoína
- Para uma discussão mais aprofundada sobre os mecanismos de resistência, problemas e considerações de tratamento, consulte [Gram Negative Bacillus, Beta-lactam Resistance, Overview.](#)
- O padrão fenotípico de resistência pode indicar o mecanismo de resistência

Classificação

- Bacilos gram negativos aeróbios facultativos

Regimes primários

As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica

relatórios de laboratório	Modificando Circunstâncias	Regimes recomendados	Comentários
Cultura positiva para <i>Serratia</i> sp, suscetibilidade in vitro pendente, terapia empírica	Taxas de resistência local a agentes específicos <10-15%	Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV dose de ataque e, 4 horas depois, iniciar 3,375 g IV infundidos durante 4 horas e, em seguida, repetir a cada 8 horas. f O IMC é \geq a 30: Aumentar a dose de manutenção para 4,5 g IV infundida em 4 horas e repetida a cada 8 horas OU Ceftriaxona 1-2 g IV a cada 24 horas OU Aztreonam 2 g IV a cada 8h mesmo em caso de alergia à penicilina Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h OU Levofloxacino 750 m IV uma vez ao dia OU Cefepima 2 g IV a cada 8h	
	Taxas de resistência local > 15%	Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h	
Suscetibilidade in vitro a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima		Piperacilina-tazobactam administrado conforme acima Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacino 750 m IV uma vez ao dia TMP-SMX 8-10 mg/kg/dia IV (componente TMP) dividido a cada 6 horas Ceftriaxona 2 g IV uma vez ao dia (idade < 60 anos); 1 g IV uma vez ao dia (Idade \geq 60 anos) Cefepima 2 g IV a cada 8h	Além disso, a escolha específica do antibiótico pode depender de questões de alergia, local e gravidade da infecção, toxicidade relativa, frequência de dosagem, custo e outros fatores
Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima	Sugere a produção de ESBL e/ou AmpC. Além disso, as cepas podem ser resistentes a aminoglicosídeos	Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h Se suscetível: Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacino 750 m IV uma vez ao dia TMP-SMX 8-10 mg/kg/dia IV (componente TMP) dividido a cada 6h	Ceftolozane-tazobactam 1,5 g IV a cada 8 horas e Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundidos em 2 horas a cada 8 horas têm atividade antibiótica in vitro versus cepas

	e fluoroquinolonas		produtoras de ESBL e AmpC de <i>Serratia</i> sp. mas os dados clínicos são limitados.
Resistência ao meropenem e a todos os outros carbapenêmicos, mas suscetível tanto ao meropenem-vaborbactam quanto à ceftazidima-avibactam	Sugere a produção de uma carbapenemase baseada em serina (por exemplo, <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase (KPC))	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido em 3 horas a cada 8 horas Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3 horas a cada 8 horas ITU não complicada: Fosfomicina 3 g vox uma dose (variável)	Consulta de doenças infecciosas recomendada Ver Clin Infect Dis 2019; 68:519 ; Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18 para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes
Pan-resistência a todos os carbapenêmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, Ceftazidima-avibactam, Meropenem-vaborbactam	Sugere a produção de metalo-beta-lactamase. Além disso, as cepas podem ser resistentes a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas	Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV em 3 horas a cada 8 horas + Aztreonam 2 g em 3 horas IV a cada 8 horas (ver Comentários) Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas (ITU complicada) (Ver comentários)	Consulta de doenças infecciosas essencial: nenhuma terapia comprovadamente eficaz. Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a eficácia não tenha sido comprovada Resistência intrínseca às polimixinas.

Regimes alternativos

- Se não houver resistência in vitro, mas grave alergia beta-lactâmica mediada por IgE (choque anafilático, urticária):
 - Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou 750 mg vo duas vezes ao dia ou Levofloxacina 750 mg IV/VO uma vez ao dia
 - Aztreonam 2 g IV q6h
 - Gentamicina ou Tobramicina 7 mg/kg IV dose de ataque e depois 5,1 mg/kg IV a cada 24h
- Se o padrão de resistência for consistente com a produção de ESBLs e/ou AmpC (resistência ao aztreonam e cefalosporinas de espectro estendido):
 - Ceftolozane-tazobactam 1,5 g IV durante 3h a cada 8h
 - Infecção leve/moderada + CIM in vitro $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ + fonte conhecida e controlada: Cefepima 2 g IV a cada 8h
 - Notas: Risco teórico de induzir a desrepressão do gene cromossômico ampC com subsequente constituinte sobre a produção de AmpC. Cefepima relatada como ativa in vitro versus cepas produtoras de ESBL.
 - Temocilina 2 g IV q12h (disponível na Bélgica e no Reino Unido)
- Cepas produtoras de metalocarbapenemases:
 - Consulta de doenças infecciosas essencial
 - Plazomicina 15 mg/kg IV uma vez ao dia, se disponível (verifique a suscetibilidade in vitro) (ITU complicada)

- Não use polimixinas como *Serratia* sp. são intrinsecamente resistentes.
- Carbapenêmicos de reserva para infecções anaeróbicas/aeróbicas mistas ou para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL
- Reserve Meropenem-vaborbactam e ceftazidima-avibactam para infecções documentadas de KPC

Comentários

- O aztreonam não é hidrolisado por metallocarbapenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbapenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte [Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61\(4\). pii:e02243-16](#)
- Piperacilina-tazobactam controversa vs produtores de ESBL. Os resultados são discordantes: suscetível in vitro, mas falhas clínicas. As falhas podem ser devidas ao efeito do inóculo ou regime de dosagem abaixo do ideal ([Lancet Infect Dis 2015;15:475](#) ; [Int J Antimicrob Agents 2017;49:62](#)).
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes. Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumoinia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- Outra droga em desenvolvimento tardio com atividade vs MDR GNB:
 - Aztreonam-avibactam
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ([Clin Infect Dis 2022;75:187](#)), ([Clin Infect Dis 2022;74:2089](#)).

Staphylococcus aureus, MSSA

Isolamento de uma cepa de *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA) em cultura.

A terapia definitiva depende da gravidade e do local da infecção.

Para recomendações específicas, consulte o seguinte:

Regimes primários

- Agentes de primeira linha: Nafcilina , Oxacilina , Flucloxacilina , Cefazolina
- Bacteremia, outra infecção invasiva
 - Oxacilina 1-2 g IV a cada 4-6h
 - Cefazolina 1-2 g IV a cada 8h
- Opções orais para infecções leves a moderadas
 - Dicloxacilina 500 mg vo uma vez ao dia
 - Cefalexina 500 mg vo quatro vezes ao dia

Regimes alternativos

- Bacteremia, outra infecção invasiva e alergia grave a betalactâmicos ou outro efeito adverso limitante do tratamento
 - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC 24 400-600 µg/mL x h (consulte a calculadora de dosagem de vancomicina AUC ; a alternativa é um vale de 15-20 µg/mL) (ver Comentários)
 - Daptomicina 6 mg/kg IV q24h
 - Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h: para pacientes sem bacteremia ou para pacientes selecionados com bacteremia não complicada (bom controle da fonte, sem focos metastáticos de infecção, conversão imediata de hemoculturas para negativas), bacteremia não complicada relacionada a cateter intravascular ou bacteremia acompanhando aguda infecções bacterianas da pele e estruturas da pele ou pneumonia; não recomendado para endocardite ou outra infecção endovascular ([Int J Antimicrob Agents. 2021;57:106329](#), [Clin Infect Dis. 2019;69:381](#), [J Antimicrob Chemother. 2005; 56:923](#)).
- Opções orais para infecções leves ou moderadas
 - Clindamicina 300-450 mg vo3 vezes ao dia
 - TMP-SMX 160-800 mg 1-2 comprimidos por oferta
 - Linezolida 600 mg vo a cada 12h

Stewardship

- A vancomicina empírica para bacteremia por *S. aureus* suspeita ou comprovada pendente de resultados de suscetibilidade in vitro parece ser comparável ao uso empírico de um beta-lactâmico, desde que um beta-lactâmico seja usado para terapia definitiva.
- Não há evidências de que a terapia combinada empírica de beta-lactâmico-vancomicina melhore o resultado e não seja recomendada.
- Beta-lactâmicos (por exemplo, ceftriaxona) que não sejam cefazolina, nafcilina ou oxacilina para terapia parenteral de bacteremia ou outras infecções invasivas por *S. aureus* têm eficácia não comprovada e geralmente não são recomendados.

Comentários

- Um beta-lactâmico é o agente preferido para o tratamento de infecções estafilocócicas. A vancomicina é menos eficaz que a nafcilina ou cefazolina e deve ser reservada para pacientes incapazes de tolerar um beta-lactâmico devido a alergia ou efeito adverso ([Clin Infect Dis 2015; 61:361-7](#)) A nafcilina e a cefazolina parecem ser igualmente eficazes clinicamente e a cefazolina é melhor tolerada ([Clin Microbiol Infect 2018; 24:125-132](#)) and ([Clin Microbiol Infect 2018; 24:152-158](#)).
- O efeito do inóculo de cefazolina (CzIE), provavelmente devido à hidrólise da cefazolina mediada por beta-lactamase, na qual a CIM da cefazolina é aumentada várias vezes pelo uso de um inóculo 100 vezes maior do que o inóculo padrão, pode estar associado à falha clínica ([Open Forum Infect Dis 2018; 5:ofy123](#)). Se a falha do tratamento é um resultado direto da hidrólise da Cefazolina ou devido a algum outro fator não foi determinado neste estudo. Um estudo de infecções osteoarticulares em crianças ([Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e00703-20](#)) constatou que o CzIE foi independentemente associado a pior resultado e falha no tratamento.

Staphylococcus sp., Coagulase-negativo

- Espécie de Staphylococcus coagulase negativa.
- A flora da pele é um contaminante frequente do sangue e de outras culturas, mas pode causar infecções graves, geralmente envolvendo dispositivos implantados.

- Infecções de dispositivos protéticos ou implantados, infecções de cateteres de diálise peritoneal, infecções de dispositivos vasculares
- Frequentemente resistente à metilina.

Classificação

- Cocos Gram positivos em aglomerados
 - *Staphylococcus capitis*
 - *Staphylococcus epidermidis*
 - *Staphylococcus hominis*
 - *Staphylococcus lugdunensis* (gravidade e espectro da doença semelhante ao *S. aureus*)
 - *Staphylococcus caprae*
 - *Staphylococcus haemolyticus*

Regimes primários

- Vancomicina para terapia empírica, veja *Staphylococcus epidermidis* para detalhes

Regimes alternativos

- As infecções causadas por cepas sensíveis à metilina podem ser tratadas com Nafcilina , Oxacilina ou Cefazolina
- Linezolida ou Daptomicina são alternativas para cepas resistentes à metilina

Comentários

Nenhum

Staphylococcus aureus, MRSA

- Isolado clínico de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e outras penicilinas anti-estafilocócicas semissintéticas .
- Para as Diretrizes da IDSA para o tratamento de MRSA em adultos e crianças, consulte [Clin Infect Dis 52\(3\):e18, 2011](#). Para recomendações específicas, consulte os seguintes tópicos:
 - Bacteremia
 - Endocardite
 - Furúnculos, abscesso cutâneo, furúnculos
 - Osteomielite
 - Pneumonia
 - Infecção de prótese articular
 - Artrite séptica

Resistência do gênero *Staphylococcus*

- MRSA : *S. aureus* resistente à metilina: resistente a todos os beta-lactâmicos, exceto ceftarolina
- VISA : *S. aureus* Intermediário à vancomicina
- VRSA : *S. aureus* resistente à vancomicina

BrCAST - Pontos de corte de Vancomicina para *Staphylococcus* spp (CIM: µg/mL)

	S	I	R
Vancomicina, <i>S. aureus</i>	2	-	>2
Vancomicina, estafilococo coagulase negativo	4	-	>4

Regimes primários

- *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA, Vancomicina MIC <4 µg/mL):
 - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido de AUC 24 400-600 µg/mL x h (consulte calculadora de dosagem de vancomicina AUC); alternativa é vale de 15-20 µg/mL
 - Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h para pneumonia ou infecções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ver Comentários):
 - Daptomicina 4-6 mg/kg uma vez ao dia IV (considerar dose mais alta de 8-12 mg/kg a cada 24 horas para bacteremia , ver Comentários)
 - A daptomicina não deve ser usada para tratar pneumonia primária por MRSA (mas é eficaz para endocardite da válvula tricúspide com embolia pulmonar séptica).
- *S. aureus* resistente à meticilina e intermediário (VISA, MIC 4-8 µg/mL) ou resistente (VRSA, MIC >8 µg/mL) à vancomicina:
 - Linezolida
 - Daptomicina (confirmar suscetibilidade, ver bacteremia se usado para terapia de resgate ou falhas de tratamento para MRSA)
 - Telavancina NAI : Ativa in vitro e in vivo apenas contra VISA, mas não contra VRSA
 - Ceftarolina NAI 600 mg q8-12h IV (q8h para tratamento de bacteremia)

Regimes Alternativos

- MRSA e Vancomicina MIC <4 µg/mL:
 - Possíveis alternativas, com base na suscetibilidade in vitro e na gravidade da infecção: Teicoplanina NUS , Telavancina , TMP-SMX , Minociclina , Doxiciclina , Ceftarolina ou Clindamicina
 - Os estafilococos com resistência MLSB induzível podem parecer suscetíveis à clindamicina in vitro, mas estão associados à falha do tratamento; teste de resistência induzível [disco duplo (“teste D”)] antes do tratamento com clindamicina).
 - TMP-SMX, mas não um agente de primeira escolha como um ensaio controlado randomizado que falhou em mostrar não inferioridade à vancomicina (BMJ 14:350, 2015).
 - Ácido fusídico NUS , Fosfomicina , Rifampina pode ser ativo; use apenas em combinação para prevenir o surgimento de resistência in vivo.
 - Ceftarolina 600 mg q8h IV parece ser eficaz como terapia de resgate para bacteremia (Am J Health Syst Pharm. 74:201, 2017). (Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(2). pii: e02015-16).
 - Para outros regimes possíveis, consulte *Staph. aureus* bacteremia .
- VISA/VRSA (CIM ≥4 µg/mL):
 - VISA: mais suscetível a Daptomicina (algumas cepas são resistentes cruzadas, então confirme a suscetibilidade), Linezolida, TMP-SMX, Minociclina, Doxiciclina, Rifampicina, Ceftarolina e Telavancina.

- A rifampicina deve ser combinada com outro agente ativo para evitar o surgimento de resistência durante a terapia.
 - VRSA: menos de 20 isolados clínicos de cepas verdadeiramente resistentes à vancomicina relatados em todo o mundo (CIM ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$); organismos sensíveis a TMP-SMX, Linezolida, Minociclina, Quinupristina-dalfopristina, Daptomicina, Ceftarolina.
- Atualmente recomendado apenas para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele e estruturas da pele:
- MRSA com Vancomicina MIC < 4 $\mu\text{g/mL}$:
 - Dalbavancina, Oritavancina, Tedizolida
- VISA/VRSA (CIM ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$):
- Desconhecido, mas Tedizolid está ativo

Comentários

- A linezolida pode ser uma opção de redução oral para pacientes selecionados com bacteremia não complicada devido a infecções relacionadas a cateteres intravasculares ou infecções bacterianas agudas da pele e estruturas da pele concomitantes ou pneumonia; não recomendado para endocardite ou outra infecção endovascular (Int J Antimicrob Agents. 2021;57:106329, Clin Infect Dis. 2019;69:381, J Antimicrob Chemother. 2005; 56:923).
- A resistência à meticilina é codificada por um dos dois genes, mec A e mec C, que codificam uma proteína de ligação à penicilina de baixa afinidade, PBP2a e PBP2c, respectivamente. Testes projetados para detectar PBP2a (por exemplo, ensaio de aglutinação de látex MRSA) não detectarão PBP2c de forma confiável e testes projetados para detectar mec A (testes de amplificação de ácido nucleico como BD MAX MRSA ou Cepheid Xpert MRSA) não detectarão mec C. O Cepheid Xpert MRSA NxG e BD MAX MRSA XT, testes in vitro para detecção de DNA de MRSA de zaragatoas nasais de pacientes colonizados por MRSA, são capazes de detectar mec A e mec C.
- Algumas autoridades recomendam mais do que a dose de 6 mg/kg aprovada pela FDA de Daptomicina (8-12 mg/kg/dia) para bacteremia por MRSA, particularmente para terapia de resgate ou falhas de tratamento, pois isso pode melhorar a eficácia e parece ter taxas aceitáveis de toxicidade (Pharmacoterapia 31:527, 2011).
 - Consulta de doenças infecciosas aconselhada no tratamento de infecções por MRSA que não respondem a regimes primários ou causadas por cepas intermediárias ou resistentes à vancomicina.
- Melhor tratamento para infecções causadas por cepas de MRSA com Vancomicina MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$ incerto.
 - A falha no tratamento foi associada a isolados Vancomicina MIC = 2 $\mu\text{g/mL}$ (Clin Infect Dis 52:975, 2011), mas a meta-análise de 38 estudos não encontrou associação (JAMA 312:1552, 2014).
 - Se a resposta clínica ou microbiológica à terapia com Vancomycin for insatisfatória, uma terapia alternativa deve ser considerada independentemente da MIC.
- Uma alternativa à vancomicina sempre deve ser usada para infecções causadas por cepas de MRSA com MICs de vancomicina > 2 $\mu\text{g/mL}$.

Streptococcus agalactiae, Grupo B

- Importante causa de meningite neonatal e bacteremia e infecções periparto.
 - Ver também profilaxia para infecção intraparto por estreptococos do Grupo B na gravidez.
 - Referência para bebês com risco de doença estreptocócica do grupo B ([Pediatrics 2019; 144: e20191881](#))

- Também pode causar infecção em mulheres e homens adultos não grávidas; os fatores de risco incluem idade avançada, diabetes, obesidade, doença hepática, malignidade, HIV.
- Os tipos de infecções incluem endometrite pós-parto, bacteremia, sepsis puerperal e infecção de feridas; bacteremia primária, endocardite, meningite, pneumonia, artrite séptica, infecções de pele e tecidos moles e infecção do trato urinário. Síndrome semelhante ao choque tóxico relatada; [Clin Infect Dis. 1993 Jul;17\(1\):26-31](#).
- O diagnóstico é feito pelo isolamento do organismo do sangue, líquido cefalorraquidiano, escarro, urina ou outro local de infecção.

Classificação

- Cocos Gram positivos em cadeia

Regimes primários

- Adulto
 - Meningite: Penicilina G 4 milhões de unidades IV a cada 4 horas
 - Endocardite: Penicilina G 4 milhões de unidades IV q4h + Gentamicina 1 mg/kg IV q8h
 - Bacteremia, pele e tecidos moles, outras infecções: Penicilina G 2 milhões de unidades IV a cada 4 horas
- Neonato e infantil
 - Meningite ou endocardite: (Ampicilina 100 mg/kg IV q6h ou Penicilina G 400.000 unidades/kg/dia)
 - + Gentamicina 2,5 mg/kg q8h-q24h dependendo do peso e idade (gentamicina pode ser descontinuada quando a infecção estiver sob controle)
 - Bacteremia, tecidos moles, outras infecções:
 - (Ampicilina 100-150 mg/kg/d em 3-4 doses divididas + Gentamicina 2,5 mg/kg q8h-q24h dependendo do peso e idade) (pode ser descontinuado assim que a infecção estiver sob controle)
 - Penicilina G 200.000-400.000 unidades/kg/dia

Regimes alternativos

- paciente alérgico a penicilina
 - Adulto:
 - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h (Verifique os níveis mínimos, alvo 15-20 µg/mL)
 - Ceftriaxona 2g IV q24h
 - Clindamicina 600 mg IV 8h (deve confirmar suscetibilidade)
 - Criança: consulte Vancomicina para esquemas de dosagem

Stewardship

- Duração da terapia 10-14 dias, exceto para endocardite ou osteomielite, que devem ser tratadas por 4-6 semanas.

Comentários

- A ampicilina e a penicilina são igualmente eficazes e intercambiáveis.

- A terapia oral com [Amoxicilina](#) 500 mg vo por 10 dias é uma opção para o tratamento da infecção do trato urinário; essas infecções, que tendem a ocorrer em mulheres de meia idade e mais velhas, podem estar associadas a anormalidades do trato urinário (por exemplo, cálculos).
- Se possível, evite Vancomicina em combinação com Gentamicina devido ao aumento da nefrotoxicidade.
- Gentamicina para sinergia e pode ser descontinuada assim que a infecção for controlada ou após 2 semanas em pacientes com endocardite.
- Em lactentes com meningite, a punção lombar deve ser repetida em 48-72 horas para determinar a esterilidade. Se as culturas forem negativas, a gentamicina pode ser interrompida.
- Cuidado se a Clindamicina for considerada uma alternativa em pacientes com alergia grave a beta-lactâmicos e infecção grave; falhas com a monoterapia com Clindamicina devido à resistência induzida relatada em modelo animal e detecção retrospectiva em 8 pacientes ([Antimicrob Agents Chemother 58:1327, 2014](#)).

Streptococcus pneumoniae

- Isolamento de *Streptococcus pneumoniae* ; pode apresentar resistência in vitro à penicilina, macrolídeos e/ou TMP-SMX.
- Os critérios de resistência variam dependendo do local da infecção, meningite ou não-meningite.

Classificação

- Cocos Gram positivos agrupado em pares (diplococos).

Regimes primários

- Infecções não meníngeas
 - Sensível à Penicilina G: CIM < 0,06 µg/mL (valor de CIM do BrCAST)
 - Penicilina G 2 milhões de unidades IV a cada 4 horas
 - Ceftriaxona 1-2 g IV a cada 24h
 - Clindamicina 600 mg IV a cada 8h
 - Moxifloxacina 400 mg IV a cada 24h
 - Levofloxacina 750 mg IV a cada 24h
- Intermediário: CIM 0,12 – 2,0 µg/mL (valor de CIM do BrCAST)
 - Poucos dados, penicilina, ampicilina ou amoxicilina podem ser eficazes para infecções menos graves, mas para infecções mais graves, prefira os medicamentos listados abaixo para infecções resistentes à penicilina.
- Resistente à Penicilina G: CIM ≥ 2,0 µg/mL (valor de CIM do BrCAST)
 - Ceftriaxona 2 g IV q24h
 - Moxifloxacina 400 mg IV a cada 24h
 - Levofloxacina 750 mg IV a cada 24h
 - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir a concentração mínima de 15-20 µg/mL
 - Linezolida 600 mg IV a cada 12h
 - Ceftarolina 600 mg IV a cada 12h
- infecção meníngea
 - Ver Meningite, *Streptococcus pneumoniae*

Regimes alternativos

- Nenhum.

Comentários

- Resistência à Penicilina G

Pontos de corte de Penicilinas para *S. pneumoniae* (obtidos do BrCAST) em µg/mL

Droga (local da infecção)	S	I	R
Benzilpenicilina (infecções não meníngeas)	0,06	0,12-2	>2
Benzilpenicilina (meningite)	0,06	-	>0,06
Ampicilina (infecções não meníngeas)	0,5	0,5-1	>1
Ampicilina (meningite)	0,5	-	>0,5

Streptococos, grupo viridans

- As manifestações clínicas comuns são endocardite infecciosa, abscesso cerebral, empiema e sepse neutropênica (associada à mucosite).
- grupo *Streptococcus anginosus* é frequentemente associado a abscessos (por exemplo, cérebro e fígado).
- Em pacientes neutropênicos, essas espécies de estreptococos podem causar bacteremia ou enterocolite neutropênica (muitas vezes referida como tífite quando o ceco está envolvido).

Etiologias

- Cocos Gram positivos em cadeia
- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus sanguis*
- *Streptococcus mutans*
- Grupo *Streptococcus anginosus*
 - *Streptococcus anginosus*
 - *Streptococcus constellatus*
 - *Streptococcus intermedius*
- *Streptococcus gordonii*
- *Streptococcus parasanguinis*
- *Streptococcus sanguinis*
- *Streptococcus thermophilus*

Regimes primários

- Agentes preferidos são Penicilina, Ceftriaxona ou Vancomicina
- Terapia empírica: Hospedeiro neutropênico com bacteremia estreptocócica do grupo viridans:
 - Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 12h (resistência à penicilina é comum)
 - Pode desescalar para um beta-lactâmico (por exemplo, penicilina ou ceftriaxona) uma vez confirmada a suscetibilidade in vitro
 - Tratar por pelo menos 14 dias

Regimes alternativos

- Clindamicina (se a suscetibilidade in vitro for confirmada)

Administração Antimicrobiana

- A duração da terapia para bacteremia neutropênica deve ser de pelo menos 14 dias e continuada até a recuperação da neutropenia.
- Considerações na seleção antimicrobiana:
 - Os estreptococos do grupo viridans são suscetíveis à maioria das penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, combinações de inibidores beta-lactâmicos/beta-lactamase e Linezolida, que pode ser apropriado para terapia empírica, mas uma penicilina, cefalosporina de primeira geração ou Ceftriaxona é um agente preferencial para terapia definitiva, a menos que o isolado seja resistente.
 - daptomicina não é recomendada porque a resistência surge rapidamente (Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:2102-12)
- Altas taxas de resistência a beta-lactâmicos em pacientes neutropênicos com bacteremia estreptocócica viridans, de modo que os beta-lactâmicos não são recomendados para terapia empírica (BMC Infect Dis 13: 273, 2013).

Comentários

- Nenhum

Streptococcus pyogenes, Beta hemolítico, Estreptococos do Grupo A, B, C, F, G

- Identificação de *Streptococcus pyogenes* (estreptococo do grupo A) em cultura de tecido ou sangue ou teste rápido positivo em paciente com faringite
- Hemocultura ou tecido positivo para outros estreptococos beta-hemolíticos
- Causa faringite, variedade de infecções cutâneas geralmente referidas como "celulite" (por exemplo, erisipela, impetigo, fasciíte necrosante), bacteremia e síndrome do choque tóxico. Outras espécies de estreptococos beta-hemolíticos causam infecções semelhantes.
- As complicações imunológicas pós-infecciosas incluem febre reumática aguda e glomerulonefrite aguda.

Classificação

- Os estreptococos beta-hemolíticos incluem os seguintes grupos:
 - A (*S. pyogenes*)
 - B (*S. agalactiae*)
 - C (*S. equi*)
 - F, G (*S. dysgalactiae*)

Regimes primários

Para faringite estreptocócica do grupo A:

- Adulto: Penicilina V 500 mg vo duas vezes x 10 dias
- Pediátricos: Penicilina V 25-50 mg/kg/dia dividida a cada 6h por 10 dias
 - Em crianças, alguns substituem Amoxicilina suspensão 50 mg/kg/dia duas vezes ao dia. A suspensão de amoxicilina é mais palatável e, devido à melhor absorção, pode ser mais eficaz.
- Se a história de alergia à penicilina se manifestar como erupção cutânea (alergia não mediada por IgE), pode-se usar uma cefalosporina:

- Adultos: Cefalexina 500 mg vo duas vezes por dia x 10 dias
- Pediátricos: Cefalexina 25-50 mg/kg/diavo em 2 doses igualmente divididas x 10 dias
- Outras cefalosporinas de última geração também são eficazes e talvez ofereçam menos risco de hipersensibilidade cruzada: Cefdinir e Cefpodoxima são aprovados pela FDA para 5 dias de terapia
- NOTA: Sulfonamidas (incluindo trimetoprima/sulfametoxazol), doxiciclina e outras tetraciclinas e fluoroquinolonas NÃO são indicadas devido a altas taxas de resistência e/ou falha clínica na erradicação in vitro de organismos suscetíveis da faringe.
- Se história de reação alérgica mediada por IgE a penicilinas, cefalosporinas ou carbapenêmicos:
 - Azitromicina ou Clindamicina
 - Adulto: Azitromicina 500 mg via oral no primeiro dia, depois 250 mg via oral diariamente nos dias 2 a 5 ou Clindamicina 300 mg via oral três vezes por dia x 10 dias
 - Pediátricos: Azitromicina 12 m/kg vo uma vez ao dia por 5 dias ou Clindamicina (peso < 70 kg) 7 mg/kg/dose vo 2 vezes ao dia por 10 dias

Para erisipela (celulite):

- Penicilina G 1 milhão de unidades IV q4-6h até afebril e depois Penicilina VK 500 mg vo duas vezes ao dia antes das refeições e HS
- Se história de alergia à penicilina se manifestar como erupção cutânea: Ceftriaxona 1 g IV a cada 24 horas ou Cefazolina 1 g IV a cada 8 horas
- Se história de alergia grave à penicilina, cefalosporina ou carbapenêmicos se manifestar como anafilaxia mediada por IgE:
 - Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 12h ou Linezolida 600 mg IV/vo bid
 - Clindamicina 600 mg IV a cada 8h se não houver resistência local (resistência incomum em estreptococos do Grupo A)

Para bacteremia:

- Clindamicina 600-900 mg IV q8h + Penicilina G 4 milhões de unidades IV q4h (ver Comentário)
- Estreptococos do grupo A raramente resistentes à clindamicina: se não houver evidência de síndrome do choque tóxico e resistência in vitro, a clindamicina sozinha é uma opção para o paciente com alergia à penicilina
- Não use uma fluoroquinolona, sulfonamida (incluindo TMP/SMX) ou doxiciclina (ou outras tetraciclinas) devido a altas taxas de resistência ou falhas clínicas documentadas.

Para síndrome do choque tóxico:

- Clindamicina 600-900 mg IV a cada 8h + Penicilina G 4 milhões de unidades IV a cada 4h
- Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h em vez de Penicilina G + Clindamicina
- Se a Clindamicina não for uma opção, pode-se combinar Penicilina G com Linezolida 600 mg IV/vo duas vezes por dia
- Alguns adicionam IVIG, 1 g/kg no dia 1 e depois 0,5 g/kg nos dias 2 e 3
- Não use uma fluoroquinolona, sulfonamida (incluindo TMP/SMX) ou doxiciclina (ou outras tetraciclinas) devido a altas taxas de resistência ou falhas clínicas documentadas.

Regimes alternativos

- Alternativas listadas acima por síndrome clínica e presença ou ausência de alergia a antibióticos beta-lactâmicos

Stewardship

- Bacteremia, TSS: **Não use uma fluoroquinolona, sulfonamida (incluindo TMP/SMX) ou doxiciclina (ou outras tetraciclinas) devido a altas taxas de resistência ou falhas clínicas documentadas.**

Comentários

- O lance TMP/SMX 1-2 DS pode ser eficaz para celulite não complicada em pacientes ambulatoriais sem comorbidades médicas (por exemplo, diabetes) ([N Engl J Med 372:1093, 2015](#)).
- As fluoroquinolonas podem ser eficazes no tratamento de infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles, mas não devem ser usadas no tratamento de faringite ou infecção invasiva.
- As suscetibilidades dos estreptococos não pertencentes ao Grupo A (Grupos B, C, F, G) são semelhantes às do Grupo A e o tratamento da infecção devido a essas espécies também é semelhante.
- A clindamicina foi superior à penicilina porque o efeito antibacteriano não é afetado pelo número de bactérias presentes (inóculo) ou pelo estágio de crescimento bacteriano.
- Resistência à Clindamicina: <1% de isolados clínicos com procedimentos de teste in vitro padrão.
- Aumento da resistência a antibióticos macrólidos ([J Clin Micro 49:439, 2011](#)).

Stenotrophomonas maltophilia

- *Stenotrophomonas maltophilia* causa pneumonia, bacteremia e outras infecções.
 - Pacientes imunocomprometidos e/ou debilitados estão predispostos.
 - Pode ser uma etiologia de exacerbações agudas, com ou sem *P. aeruginosa* , em pacientes com fibrose cística
- *Stenotrophomonas* é intrinsecamente resistente a:
 - Beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos)
 - Metallo-betalactamase dependente de zinco
 - Produção de betalactamases de espectro estendido (ESBLs)
 - Beta-lactamase tipo OXA
- in vitro de 1.839 isolados clínicos ([Antimicrob Agents Chemother 2020;64: e01433-20](#)):
 - Trimetoprima-sulfametoxazol 95,4
 - Levofloxacina 78,0
 - Minociclina 99,5
 - Ceftazidima 20.9 (não recomendado como monoterapia)
 - Omadaciclina, Eravaciclina e Cefiderocol ativos in vitro, mas dados clínicos limitados ou inexistentes
- A terapia é quase sempre em resposta a uma cultura positiva e é guiada por resultados de suscetibilidade in vitro.

Classificação

- bacilos gram-negativos

Regimes primários

- A terapia combinada é recomendada para o tratamento de infecções moderadamente graves ou graves.

- Para infecções leves e infecções polimicrobianas em que o papel de *S. maltophilia* como patógeno não é claro:
 - **TMP-SMX** 8-12 mg/kg/dia IV/vo com base no componente TMP dividido a cada 8h ou cada 12h é o regime preferido

Regimes alternativos

- Para infecções moderadamente graves ou graves:
 - Terapia combinada com dois dos seguintes agentes:
 - TMP-SMX: 8-12 mg/kg/d IV/vo dividido a cada 8h ou cada 12h,
 - Levofloxacina: 750 mg IV/vo a cada 24h,
 - Minociclina: 200 mg IV/vo a cada 12h,
 - Tigeciclina: 200 mg IV uma vez, depois 100 mg IV a cada 2h,
 - ou Cefiderocol 2 g IV a cada 8h infundido durante 3 horas ([Clin Infect Dis 2022; 74:2089](#))
 - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3h q8h + Aztreonam 2 g IV durante 2h q8h
- Para infecções leves e infecções polimicrobianas em que o papel de *S. maltophilia* não é claro: monoterapia com TMP-SMX, Levofloxacina, Minociclina, Tigeciclina ou Cefiderocol

Stewardship

- Dependendo da gravidade da doença e com controle de fonte mais suscetibilidade in vitro e resposta clínica à terapia combinada, pode-se considerar o descalonamento para TMP-SMX IV oral ou Minociclina.

Comentários

- A orientação da IDSA ([Clin Infect Dis 2022; 74:2089](#)) é usar a terapia combinada em um esforço para prevenir o surgimento de resistência à terapia, que é comum, com os agentes listados acima.
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
 - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumonia, bacteremia ou com ITU, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para pacientes com cefiderocol vs 18,4% para pacientes BAT (não estatisticamente significativo).
 - Cefiderocol ativo in vitro e em modelo de pneumonia animal contra cepas suscetíveis a TMP/SMX e resistentes a TMP/SMX ([Antimicrob Agents Chemother 2021; 65:e01436-20](#))
 - Cefiderocol mais eficaz do que TMP/SMX na pneumonia experimental por *Stenotrophomonas* em coelhos neutropênicos ([Antimicrob Agents Chemother 2022 May 17;66\(5\):e0006522](#))
- A maioria das cepas é suscetível a polimixinas (Polimixina B, Colistina) in vitro, mas raramente são usadas devido à toxicidade.
 - Polimixina B: mais fácil de dosar que a colistina. Não use para ITUs devido a baixas concentrações na urina.
 - Colistina: reserva para ITUs
- Tigeciclina: A FDA cita maior risco de morte entre os pacientes que receberam tigeciclina em comparação com outros antibacterianos e recomenda o uso apenas em situações em que a terapia alternativa não é adequada.

REFERÊNCIAS:

1. ADAMS KK, MCMANUS D, TOPAL J, SHAH S. Re-evaluating aztreonam and ceftazidime hypersensitivity: fraternal not identical twins. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Sep 15;76(10):2741-2743. doi: 10.1093/jac/dkab230. PMID: 34189570.
2. ALJEFRI DM, AVEDISSIAN SN, RHODES NJ, POSTELNICK MJ, NGUYEN K, SCHEETZ MH. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13;69(11):1881-1887. doi: 10.1093/cid/ciz051. PMID: 30715208; PMCID: PMC6853683.
3. ALOSAIMY S, MURRAY KP, ZASOWSKI EJ, MORRISSETTE T, LAGNF AM, LODISE TP, RYBAK MJ. Vancomycin Area Under the Curve to Predict Timely Clinical Response in the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e4560-e4567. doi: 10.1093/cid/ciaa1039. PMID: 32716506; PMCID: PMC8662764.
4. AUSTIN JP, FOSTER BA, EMPEY A. Replace Red Man Syndrome With Vancomycin Flushing Reaction. *Hosp Pediatr.* 2020 Jul;10(7):623-624. doi: 10.1542/hpeds.2020-0125. PMID: 32571794.
5. AVEDISSIAN SN, PAIS GM, LIU J, RHODES NJ, SCHEETZ MH. Piperacillin-Tazobactam Added to Vancomycin Increases Risk for Acute Kidney Injury: Fact or Fiction? *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 11;71(2):426-432. doi: 10.1093/cid/ciz1189. PMID: 31833540.
6. BADER, J. C. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ertapenem for patients with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 63, n. 6, p. e00318-19, 2019.
7. BIJLSMA MW, BROUWER MC, KASANMOENTALIB ES, KLOEK AT, LUCAS MJ, TANCK MW, VAN DER ENDE A, VAN DE BEEK D. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Mar;16(3):339-47. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00430-2. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26652862.
8. BLUMENTHAL KG, PETER JG, TRUBIANO JA, PHILLIPS EJ. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):183-198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30558872; PMCID: PMC6563335.
9. BOSE S, WURM E, POPOVICH MJ, SILVER BJ. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit. *J Clin Anesth.* 2015 Nov;27(7):602-5. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.06.021. Epub 2015 Aug 8. PMID: 26260647.
10. BOYLE-VAVRA S, JONES M, GOURLEY BL, HOLMES M, RUF R, BALSAM AR, BOULWARE DR, KLINE S, JAWAHIR S, DEVRIES A, PETERSON SN, DAUM RS. Comparative genome sequencing of an isogenic pair of USA800 clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained before and after daptomycin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 May;55(5):2018-25. doi: 10.1128/AAC.01593-10. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343446; PMCID: PMC3088213.
11. BRAUNE S, KÖNIG C, ROBERTS JA, NIERHAUS A, STEINMETZ O, BAEHR M, KLUGE S, LANGEBRAKE C. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care.* 2018

- Jan 30;22(1):25. doi: 10.1186/s13054-018-1940-1. PMID: 29382394; PMCID: PMC5791175.
12. BRIDWELL R, GOTTLIEB M, KOYFMAN A, LONG B. Diagnosis and management of Ludwig's angina: An evidence-based review. *Am J Emerg Med.* 2021 Mar;41:1-5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.030. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33383265.
 13. BROUWER MC, MCINTYRE P, PRASAD K, VAN DE BEEK D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 12;2015(9):CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5. PMID: 26362566; PMCID: PMC6491272.
 14. BROUWER MC, VAN DE BEEK D, HECKENBERG SG, SPANJAARD L, DE GANS J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006 Nov 15;43(10):1233-8. doi: 10.1086/508462. Epub 2006 Oct 10. PMID: 17051485.
 15. CAMPBELL AJ, DOTEL R, BLYTH CC, DAVIS JS, TONG SYC, BOWEN AC. Adjunctive protein synthesis inhibitor antibiotics for toxin suppression in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic appraisal. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jan 1;74(1):1-5. doi: 10.1093/jac/dky387. PMID: 30307507.
 16. CASTELLS M, KHAN DA, PHILLIPS EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2338-2351. doi: 10.1056/NEJMra1807761. PMID: 31826341.
 17. CHALASANI, Naga et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*, v. 148, n. 7, p. 1340-1352. e7, 2015.
 18. CHUMA M, NAKAMOTO A, BANDO T, NIIMURA T, KONDO Y, HAMANO H, OKADA N, ASADA M, ZAMAMI Y, TAKECHI K, GODA M, MIYATA K, YAGI K, YOSHIOKA T, IZAWA-ISHIZAWA Y, YANAGAWA H, TASAKI Y, ISHIZAWA K. Association Between Statin Use and Daptomycin-related Musculoskeletal Adverse Events: A Mixed Approach Combining a Meta-analysis and a Disproportionality Analysis. *Clin Infect Dis.* 2022 Oct 12;75(8):1416-1422. doi: 10.1093/cid/ciac128. PMID: 35262686; PMCID: PMC9555841.
 19. D'AMICO H, WALLACE KL, BURGESS D, BURGESS DS, COTNER S, MYNATT R, LI N, STROMBERG A, VANHOOSE J. Acute Kidney Injury Associated with Area under the Curve versus Trough Monitoring of Vancomycin in Obese Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Jan 18;66(1):e0088621. doi: 10.1128/AAC.00886-21. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34633843; PMCID: PMC8765264.
 20. DARE RK, TEWELL C, HARRIS B, WRIGHT PW, VAN DRIEST SL, FARBER-EGER E, NELSON GE, TALBOT TR. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 15;67(9):1356-1363. doi: 10.1093/cid/ciy287. PMID: 29668884; PMCID: PMC6186852.
 21. DENETCLAW TH, SUEHIRO I, WANG PK, TOLLIVER GL. Successful treatment of ventriculostomy-associated meningitis caused by multidrug resistant coagulase-negative *Staphylococcus epidermidis* using low-volume intrathecal daptomycin and loading strategy. *Ann Pharmacother.* 2014 Oct;48(10):1376-9. doi: 10.1177/1060028014542634. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24994724.
 22. DORN C, PETROFF D, NEUMANN N, KRATZER A, EL-NAJJAR N, DIETRICH A, KLOFT C, ZEITLINGER M, KEES MG, KEES F, WRIGGE H, SIMON P. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2335-2340. doi: 10.1093/jac/dkz203. Erratum in: *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2473. PMID: 31086958.

23. DRUSANO GL, NEELY MN, YAMADA WM, DUNCANSON B, BROWN D, MAYNARD M, VICCHIARELLI M, LOUIE A. The Combination of Fosfomycin plus Meropenem Is Synergistic for *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in a Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Nov 26;62(12):e01682-18. doi: 10.1128/AAC.01682-18. PMID: 30249700; PMCID: PMC6256766.
24. DRUSANO GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Apr;2(4):289-300. doi: 10.1038/nrmicro862. PMID: 15031728.
25. ELIAKIM-RAZ N, LADOR A, LEIBOVICI-WEISSMAN Y, ELBAZ M, PAUL M, LEIBOVICI L. Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):979-96. doi: 10.1093/jac/dku530. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25583746.
26. ENWONWU CO, FALKLER WA JR, PHILLIPS RS. Noma (cancrum oris). *Lancet*. 2006 Jul 8;368(9530):147-56. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69004-1. PMID: 16829299.
27. FALCONE M, DAIKOS GL, TISEO G, BASSOULIS D, GIORDANO C, GALFO V, LEONILDI A, TAGLIAFERRI E, BARNINI S, SANI S, FARCOMENI A, GHIADONI L, MENICHETTI F. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):1871-1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586. PMID: 32427286.
28. FASS RJ, COPELAN EA, BRANDT JT, MOESCHBERGER ML, ASHTON JJ. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis*. 1987 Jun;155(6):1242-8. doi: 10.1093/infdis/155.6.1242. PMID: 3572037.
29. FELTON TW, GOODWIN J, O'CONNOR L, SHARP A, GREGSON L, LIVERMORE J, HOWARD SJ, NEELY MN, HOPE WW. Impact of Bolus dosing versus continuous infusion of Piperacillin and Tazobactam on the development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):5811-9. doi: 10.1128/AAC.00867-13. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002098; PMCID: PMC3837869.
30. FELTON TW, GOODWIN J, O'CONNOR L, SHARP A, GREGSON L, LIVERMORE J, HOWARD SJ, NEELY MN, HOPE WW. Impact of Bolus dosing versus continuous infusion of Piperacillin and Tazobactam on the development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):5811-9. doi: 10.1128/AAC.00867-13. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002098; PMCID: PMC3837869.
31. FOX AN, SMITH WJ, KUPIEC KE, HARDING SJ, RESMAN-TARGOFF BH, NEELY SB, WHITE BP, OWENS RE. Daptomycin dosing in obese patients: analysis of the use of adjusted body weight versus actual body weight. *Ther Adv Infect Dis*. 2019 Jan 30;6:2049936118820230. doi: 10.1177/2049936118820230. PMID: 30728962; PMCID: PMC6354309.
32. FRANKENFELD C, MITTAL S, MELENDEZ Y, MENDEZ-VIGO L, LAMP KC, KELLER KN, BERTOLAMI SR. Daptomycin: a comparison of two intravenous formulations. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 29;12:1953-1958. doi: 10.2147/DDDT.S167010. PMID: 29988771; PMCID: PMC6030942.
33. GROSS AE, XU H, ZHOU D, AL-HUNITI N. Simplified Aztreonam Dosing in Patients with End-Stage Renal Disease: Results of a Monte Carlo Simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct 24;62(11):e01066-18. doi: 10.1128/AAC.01066-18. PMID: 30150467; PMCID: PMC6201116.

34. HEIDARY M, KHOSRAVI AD, KHOSHNOOD S, NASIRI MJ, SOLEIMANI S, GOUDARZI M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(1):1-11. doi: 10.1093/jac/dkx349. PMID: 29059358.
35. HENTZIEN M, LAMBERT D, LIMELETTE A, N'GUYEN Y, ROBBINS A, LEBRUN D, JAUSSAUD R, BANI-SADR F. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2296. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62001-8. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25680270.
36. HOBSON, CLAIRE AMARIS et al. Successful treatment of bacteremia due to NDM-1-producing *Morganella morganii* with aztreonam and ceftazidime-avibactam combination in a pediatric patient with hematologic malignancy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 63, n. 2, 2019.
37. HOOFNAGLE, Jay H.; BJÖRNSSON, Einar S. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 3, p. 264-273, 2019.
38. JARURATANASIRIKUL S, NITCHOT W, WONGPOOWARAK W, SAMAENG M, NAWAKITRANGSAN M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci.* 2019 Aug 1;136:104940. doi: 10.1016/j.ejps.2019.05.018. Epub 2019 May 25. PMID: 31132402.
39. JARURATANASIRIKUL S, NITCHOT W, WONGPOOWARAK W, SAMAENG M, NAWAKITRANGSAN M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci.* 2019 Aug 1;136:104940. doi: 10.1016/j.ejps.2019.05.018. Epub 2019 May 25. PMID: 31132402.
40. JUNG Y, LEE DH, KIM HS. Prospective Cohort Study of Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Vancomycin in Adults on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Jan 20;65(2):e02408-20. doi: 10.1128/AAC.02408-20. PMID: 33257444; PMCID: PMC7848989.
41. KAWATAKI M, YOSHIDA H, ARAKI M. Ludwig's Angina. *Intern Med.* 2021 Aug 15;60(16):2707. doi: 10.2169/internalmedicine.5477-20. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33583883; PMCID: PMC8429285.
42. KAYE KS, BHOWMICK T, METALLIDIS S, BLEASDALE SC, SAGAN OS, STUS V, VAZQUEZ J, ZAITSEV V, BIDAIR M, CHORVAT E, DRAGOESCU PO, FEDOSIUK E, HORCAJADA JP, MURTA C, SARYCHEV Y, STOEV V, MORGAN E, FUSARO K, GRIFFITH D, LOMOVSKAYA O, ALEXANDER EL, LOUITIT J, DUDLEY MN, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Feb 27;319(8):788-799. doi: 10.1001/jama.2018.0438. PMID: 29486041; PMCID: PMC5838656.
43. KAYE KS, RICE LB, DANE AL, STUS V, SAGAN O, FEDOSIUK E, DAS AF, SKARINSKY D, ECKBURG PB, ELLIS-GROSSE EJ. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 27;69(12):2045-2056. doi: 10.1093/cid/ciz181. PMID: 30861061; PMCID: PMC6880332.
44. KELLER F, SCHRÖPPEL B, LUDWIG U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antimicrobial drug therapy in cancer patients with kidney

- dysfunction. *World J Nephrol.* 2015 Jul 6;4(3):330-44. doi: 10.5527/wjn.v4.i3.330. PMID: 26167456; PMCID: PMC4491923.
45. KHAN, ATTIYA et al. Effect of cefepime on neurotoxicity development in critically ill adults with renal dysfunction. *Chest*, v. 158, n. 1, p. 157-163, 2020.
 46. LAU C, MARRIOTT D, GOULD M, ANDRESEN D, REUTER SE, PENM J. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 1;75(3):718-725. doi: 10.1093/jac/dkz476. PMID: 31711216.
 47. LAU C, MARRIOTT D, GOULD M, ANDRESEN D, REUTER SE, PENM J. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Mar 1;75(3):718-725. doi: 10.1093/jac/dkz476. PMID: 31711216.
 48. LIEBERTHAL AS, CARROLL AE, CHONMAITREE T, GANIATS TG, HOBERMAN A, JACKSON MA, JOFFE MD, MILLER DT, ROSENFELD RM, SEVILLA XD, SCHWARTZ RH, THOMAS PA, TUNKEL DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013 Mar;131(3):e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488. Epub 2013 Feb 25. Erratum in: *Pediatrics.* 2014 Feb;133(2):346. Dosage error in article text. PMID: 23439909.
 49. LIU D, CHEN W, WANG Q, LI M, ZHANG Z, CUI G, LI P, ZHANG X, MA Y, ZHAN Q, WANG C. Influence of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of vancomycin in lung transplant recipients. *J Clin Pharm Ther.* 2020 Oct;45(5):1066-1075. doi: 10.1111/jcpt.13163. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32542736.
 50. LODISE TP JR, LOMAESTRO B, DRUSANO GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 1;44(3):357-63. doi: 10.1086/510590. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17205441.
 51. LODISE TP JR, LOMAESTRO B, RODVOLD KA, DANZIGER LH, DRUSANO GL. Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Dec;48(12):4718-24. doi: 10.1128/AAC.48.12.4718-4724.2004. PMID: 15561849; PMCID: PMC529233.
 52. LODISE TP, DRUSANO G. Vancomycin Area Under the Curve-Guided Dosing and Monitoring for Adult and Pediatric Patients With Suspected or Documented Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Putting the Safety of Our Patients First. *Clin Infect Dis.* 2021 May 4;72(9):1497-1501. doi: 10.1093/cid/ciaa1744. PMID: 33740042.
 53. LODISE TP, ROSENKRANZ SL, FINNEMEYER M, EVANS S, SIMS M, ZERVOS MJ, CREECH CB, PATEL PC, KEEFER M, RISK A P, SILVEIRA FP, SCHEETZ M, WUNDERINK RG, RODRIGUEZ M, SCHRANK J, BLEASDALE SC, SCHULTZ S, BARRON M, STAPLETON A, WRAY D, CHAMBERS H, FOWLER VG, HOLLAND TL. The Emperor's New Clothes: PRospective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 10;70(8):1536-1545. doi: 10.1093/cid/ciz460. PMID: 31157370; PMCID: PMC7145993.
 54. MAHMOUD AA, AVEDISSIAN SN, AL-QAMARI A, BOHLING T, PHAM M, SCHEETZ MH. Pharmacokinetic Assessment of Pre- and Post-Oxygenator Vancomycin Concentrations in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective

- Observational Study. *Clin Pharmacokinet*. 2020 Dec;59(12):1575-1587. doi: 10.1007/s40262-020-00902-1. PMID: 32468446; PMCID: PMC7704765.
55. MANN KL, WU JY, SHAH SS. Implementation of a Pharmacist-Driven Detailed Penicillin Allergy Interview. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020;54(4):364-370. doi:10.1177/1060028019884874.
 56. MCNAMARA, LUCY A. et al. Detection of ciprofloxacin-resistant, β -lactamase-producing *Neisseria meningitidis* serogroup Y isolates—United States, 2019–2020. *Morbidity and mortality weekly report*, v. 69, n. 24, p. 735, 2020.
 57. MILLER JO, TAYLOR J, GOLDMAN JL. Severe Acute Respiratory Failure in Healthy Adolescents Exposed to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Pediatrics*. 2019 Jun;143(6):e20183242. doi: 10.1542/peds.2018-3242. PMID: 31142578.
 58. NATION RL, VELKOV T, LI J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1;59(1):88-94. doi: 10.1093/cid/ciu213. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24700659; PMCID: PMC4305129.
 59. PAIS GM, LIU J, AVEDISSIAN SN, HINER D, XANTHOS T, CHALKIAS A, D'ALOJA E, LOCCI E, GILCHRIST A, PROZIALECK WC, RHODES NJ, LODISE TP, FITZGERALD JC, DOWNES KJ, ZUPPA AF, SCHEETZ MH. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. *J Antimicrob Chemother*. 2020 May 1;75(5):1228-1236. doi: 10.1093/jac/dkz563. PMID: 32011685; PMCID: PMC8453375.
 60. PAIS GM, LIU J, AVEDISSIAN SN, HINER D, XANTHOS T, CHALKIAS A, D'ALOJA E, LOCCI E, GILCHRIST A, PROZIALECK WC, RHODES NJ, LODISE TP, FITZGERALD JC, DOWNES KJ, ZUPPA AF, SCHEETZ MH. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. *J Antimicrob Chemother*. 2020 May 1;75(5):1228-1236. doi: 10.1093/jac/dkz563. PMID: 32011685; PMCID: PMC8453375.
 61. PAIS GM, LIU J, AVEDISSIAN SN, HINER D, XANTHOS T, CHALKIAS A, D'ALOJA E, LOCCI E, GILCHRIST A, PROZIALECK WC, RHODES NJ, LODISE TP, FITZGERALD JC, DOWNES KJ, ZUPPA AF, SCHEETZ MH. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. *J Antimicrob Chemother*. 2020 May 1;75(5):1228-1236. doi: 10.1093/jac/dkz563. PMID: 32011685; PMCID: PMC8453375.
 62. PATEL N, SCHEETZ MH, DRUSANO GL, LODISE TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jan;54(1):460-5. doi: 10.1128/AAC.00296-09. Epub 2009 Oct 26. PMID: 19858253; PMCID: PMC2798531.
 63. PELEGRÍN I, LORA-TAMAYO J, GÓMEZ-JUNYENT J, SABÉ N, GARCÍA-SOMOZA D, GABARRÓS A, ARIZA J, VILADRICH PF, CABELLOS C. Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Adults: Analysis of Risk Factors Associated With Treatment Failure. *Clin Infect Dis*. 2017 Apr 15;64(8):989-997. doi: 10.1093/cid/cix005. PMID: 28329191.
 64. RAINBOW J, CEBELINSKI E, BARTKUS J, GLENNEN A, BOXRUD D, LYNFIELD R. Rifampin-resistant meningococcal disease. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jun;11(6):977-9. doi: 10.3201/eid1106.050143. PMID: 15963302; PMCID: PMC3367591.

65. ROSE, WARREN et al. Current paradigms of combination therapy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: does it work, which combination, and for which patients?. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 12, p. 2353-2360, 2021.
66. RYBAK MJ, LE J, LODISE TP, LEVINE DP, BRADLEY JS, LIU C, MUELLER BA, PAI MP, WONG-BERINGER A, ROTSCHAFFER JC, RODVOLD KA, MAPLES HD, LOMAESTRO BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
67. RYBAK MJ, LE J, LODISE TP, LEVINE DP, BRADLEY JS, LIU C, MUELLER BA, PAI MP, WONG-BERINGER A, ROTSCHAFFER JC, RODVOLD KA, MAPLES HD, LOMAESTRO B. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1361-1364. doi: 10.1093/cid/ciaa303. PMID: 32658968.
68. SAKOULAS G, GERIAK M, NIZET V. Is a Reported Penicillin Allergy Sufficient Grounds to Forgo the Multidimensional Antimicrobial Benefits of β -Lactam Antibiotics? *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1;68(1):157-164. doi: 10.1093/cid/ciy557. PMID: 29986019; PMCID: PMC6293005.
69. SAKOULAS, GEORGE ET AL. REPLY TO Kalil et al., "Is daptomycin plus ceftaroline associated with better clinical outcomes than standard of care monotherapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia?". *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 63, n. 11, p. e01347-19, 2019.
70. SANCHEZ E, VANNIER E, WORMSER GP, HU LT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1767-77. doi: 10.1001/jama.2016.2884. PMID: 27115378; PMCID: PMC7758915.
71. SHENOY ES, MACY E, ROWE T, BLUMENTHAL KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):188-199. doi: 10.1001/jama.2018.19283. PMID: 30644987.
72. SHENOY ES, MACY E, ROWE T, BLUMENTHAL KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199. doi:10.1001/jama.2018.19283.
73. SHINJOH M, YAMAGUCHI Y, IWATA S. Pediatric bacterial meningitis in Japan, 2013-2015 - 3-5 years after the wide use of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines. *J Infect Chemother*. 2017 Jul;23(7):427-438. doi: 10.1016/j.jiac.2017.02.014. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456490.
74. TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, MATHERS AJ, VAN DUIN D, CLANCY CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022 Jul 6;74(12):2089-2114. doi: 10.1093/cid/ciab1013. PMID: 34864936.

75. TORRES MJ, ARIZA A, MAYORGA C, DOÑA I, BLANCA-LOPEZ N, RONDON C, BLANCA M. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2):502-505.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.032. PMID: 20159266.
76. TYLER KL. Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):557-566. doi: 10.1056/NEJMra1708714. PMID: 30089069.
77. ULANOVA M, TSANG RSW. Haemophilus influenzae serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jan;14(1):70-82. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70170-1. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24268829.
78. VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, ESPOSITO S, KLEIN M, KLOEK AT, LEIB SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
79. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
80. VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, ESPOSITO S, KLEIN M, KLOEK AT, LEIB SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
81. VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, ESPOSITO S, KLEIN M, KLOEK AT, LEIB SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
82. VAN DONGEN TM, VAN DER HEIJDEN GJ, VENEKAMP RP, ROVERS MM, SCHILDER AG. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):723-33. doi: 10.1056/NEJMoa1301630. PMID: 24552319.
83. VAN HAL SJ, PATERSON DL, LODISE TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):734-44. doi: 10.1128/AAC.01568-12. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23165462; PMCID: PMC3553731.
84. WANG JH, LIN PC, CHOU CH, HO CM, LIN KH, TSAI CT, WANG JH, CHI CY, HO MW. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Jun;47(3):204-10. doi: 10.1016/j.jmii.2012.08.028. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23201321.
85. WARETH, GAMAL et al. Phenotypic and WGS-derived antimicrobial resistance profiles of clinical and non-clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Germany

- and Vietnam. *International journal of antimicrobial agents*, v. 56, n. 4, p. 106127, 2020
86. WU HM, CORDEIRO SM, HARCOURT BH, CARVALHO M, AZEVEDO J, OLIVEIRA TQ, LEITE MC, SALGADO K, REIS MG, PLIKAYTIS BD, CLARK TA, MAYER LW, KO AI, MARTIN SW, REIS JN. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae meningitis* diagnosis. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 22;13:26. doi: 10.1186/1471-2334-13-26. PMID: 23339355; PMCID: PMC3558362.
 87. WU HM, CORDEIRO SM, HARCOURT BH, CARVALHO M, AZEVEDO J, OLIVEIRA TQ, LEITE MC, SALGADO K, REIS MG, PLIKAYTIS BD, CLARK TA, MAYER LW, KO AI, MARTIN SW, REIS JN. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae meningitis* diagnosis. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 22;13:26. doi: 10.1186/1471-2334-13-26. PMID: 23339355; PMCID: PMC3558362.
 88. WUNDERINK RG, MATSUNAGA Y, ARIYASU M, CLEVENBERGH P, ECHOLS R, KAYE KS, KOLLEF M, MENON A, POGUE JM, SHORR AF, TIMSIT JF, ZEITLINGER M, NAGATA TD. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):213-225. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058798.

REFERÊNCIAS

- ALANAZI, Menyfah Q.; AL-JERAISY, Majed I.; SALAM, Mahmoud. Prevalence and predictors of antibiotic prescription errors in an emergency department, Central Saudi Arabia. **Drug, healthcare and patient safety**, p. 103-111, 2015.
- ALVES, Eliene Fernandes Pereira. **Tecnologia na educação: reflexão para uma prática docente**. **Brazilian Journal of Development**, v.8, n.1, p. 4227-4238, 2022.
- ANTÓN, Carmen; CAMARERO, Carmen; RODRÍGUEZ, Javier. Pleasure in the use of new technologies: the case of e-book readers. **Online Information Review**, 2017.
- BARRETO, D'Angelis dos Anjos et al. Uso de novas tecnologias na educação médica em tempos de pandemia. **Brazilian Journal of Health Review**, v.5, n.2, p.6873-6877, 2022.
- BASSETTI, Matteo; CARNELUTTI, Alessia; PEGHIN, Maddalena. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 15, n. 1, p. 55-65, 2017.
- BASTOS, Iago de Oliveira. **O papel do farmacêutico no combate a resistência bacteriana: uma revisão integrativa**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) - Curso de Bacharelado em Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité.
- CAMPOS FILHO, Amadeu Sá de et al. O ensino remoto no curso de Medicina de uma universidade brasileira em tempos de pandemia. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v.46, n.1, e034, 2022.
- CARIS, Martine G. et al. E-learning on antibiotic prescribing—the role of autonomous motivation in participation: a prospective cohort study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.73, p.2247-2251, 2018.
- COUTINHO, Pedro; PESTANA, Olívia. eBOOKS: evolução, características e novas problemáticas para o mercado editorial. **Páginas a&b: arquivos e bibliotecas**, p. 169-195, 2015.
- ECHER, I.C. Elaboração de manuais de orientação para o cuidado em saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 5, p. 754-757, set/out 2005.
- ELEY, Charlotte V. et al. Evaluation of an e-Learning platform for educators to improve education around infection prevention and antibiotics. **Technology, Pedagogy and Education**, v.28, n.5, p.485-501, 2019.
- DA FONSECA, Anny Carolini Dantas et al. Som e imagem no ensino remoto as tecnologias de informação e comunicação no âmbito da educação. **Caderno Impacto em Extensão**, v. 2, n. 1, 2022.

FLEMING-DUTRA, Katherine E. et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. **Jama**, v. 315, n. 17, p. 1864-1873, 2016.

FREIRES, Marinete Sousa; RODRIGUES JÚNIOR, Omero Martins. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v.11, n.1, e31611125035, 2022.

GORGENS, Pollyana Roberta Campelo; ANDRADE, Paulo César Resende. Educação Médica e Tecnologias Digitais de Informação e Comunicação: Possibilidades e Dilemas. **Rev. Med. Minas Gerais**, 28:e-2004, 2018.

GUIMARÃES, Ueudison Alves; MOREIRA, Celeste; ROQUE, Silvania Maria. A importância das plataformas adaptativas na aprendizagem discente. **RECIMA21**, v.3, n.8, e381786, 2022.

GUIMARÃES, Ueudison Alves; VIMERCATE, Jane Maria; SCHIZZI, Juliana Andreia Christ. Contribuições das plataformas adaptativas no ensino aprendizagem. **RECIMA21**, v.3, n.8, e381786, 2022.

HARRIS, Aaron M.; HICKS, Lauri A.; QASEEM, Amir. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults. **Annals of Internal Medicine**, v. 165, n. 9, p. 674, 2016.

HERSH, Adam L. et al. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. **Pediatrics**, v. 132, n. 6, p. 1146-1154, 2013.

HULSCHER, Marlies EJM; GROU, Richard PTM; VAN DER MEER, Jos WM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. **The Lancet infectious diseases**, v. 10, n. 3, p. 167-175, 2010.

KYAW, Bhone Myint et al. Health Professions Digital Education on Antibiotic Management: Systematic Review and Meta-Analysis by the Digital Health Education Collaboration. **Journal of Medical Internet Research**, v.21, n.9, e14984, 2019.

NABOVATI, Ehsan et al. Information technology interventions to improve antibiotic prescribing for patients with acute respiratory infection: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v.27, p.838-845, 2021.

OLIVEIRA, A. M. et al. Aplicação combinada de metodologia ativa e tecnologia de informação e comunicação no ensino médico: um relato de experiência. 37o Seminário de Atualização de Práticas Docentes. **UniEvangélica**. Anápolis; 2019. p. 311-515.

OLIVEIRA, Zulmerinda Meira et al. Estratégias para retomada do ensino superior em saúde frente a COVID-19. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 93, p. e020008-e020008, 2020.

PEREIRA, Raiane de Carvalho; REIS, Bruno Cezario Costa. Prescrição inadequada de antibióticos em paciente pediátrico: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v.9, p.1-7, 2022.

POTNIS, Devendra et al. Factors influencing undergraduate use of e-books: A mixed methods study. **Library & Information Science Research**, v. 40, n. 2, p. 106-117, 2018.

ROBERTS, David H.; NEWMAN, Lori R.; SCHWARTZSTEIN, Richard M. Twelve tips for facilitating Millennials' learning. **Medical teacher**, v. 34, n. 4, p. 274-278, 2012.

SANTOS, Mateus Lins dos et al. Aplicativo para uso racional de antibióticos por graduandos de medicina. **Journal of Health Informatics**, v.12, n.1, p.17-23, 2020.

SENA, Nadjane da Silva et al. Infecções hospitalares em Unidade de Terapia Intensiva: Uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v.11, n.10, e353111032591, 2022.

SILVA, Diego Salvador Muniz da et al. Metodologias ativas e tecnologias digitais na educação médica: novos desafios em tempos de pandemia. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v.46, n.2, e058, 2022.

SILVA, Francisco Theogenes Macêdo; KUBRUSLY, Marcos; AUGUSTO, Kristopherson Lustosa. Uso da tecnologia no ensino em saúde - perspectivas e aplicabilidades. **Reciis**, v.16, n.2, p.473-487, 2022.

SILVA, Cristiana Silveira. **Eficácia da utilização de uma plataforma de educação a distância associada a um livro eletrônico (e-book) no ensino da dermatologia voltado a estudantes de graduação em medicina**. 111f. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Paula. 2020.

SOUSA, Socorro de Maria Rodrigues et al. Estratégias tecnológicas utilizadas no ensino durante a pandemia. **Research, Society and Development**, v.11, n.1, e20911124762, 2022.

URAHN, S. K. et al. A scientific roadmap for antibiotic discovery. **The Pew Charitable Trusts, Philadelphia, PA**, 2016.

TÁVORA, Lara Gurgel Fernandes et al. Antibiótico e Arte: uma Proposta Inovadora em Educação Médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 44, 2020.

TEMPSKI, Patricia et al. Medical students' perceptions and motivations during the COVID-19 pandemic. **PloS one**, v. 16, n. 3, p. e0248627, 2021.

TSOPRA, Rosy et al. AntibioGame®: A serious game for teaching medical students about antibiotic use. **International Journal of Medical Informatics**, v.136, e-104074, 2020.

VIEIRA, Márcia de Freitas; SILVA, Carlos Manuel Seco da. A Educação no contexto da pandemia de COVID-19: uma revisão sistemática de literatura. **Revista Brasileira de Informática na Educação**, v.28, p.1013-1031, 2020.

WYSZOMIRSKA, Rozangela Maria de Almeida Fernandes et al. Ensino médico: atividade on-line utilizando Metodologia Baseada em Projeto e Tecnologia Digital. **Research, Society and Development**, v.11, n.8, e25811830942, 2022.

APÊNDICES

PROVA APLICADA

01. O grupo de antimicrobianos classificados como betalactâmicos possui em comum no seu núcleo estrutural o anel β -lactâmico, o qual confere atividade bactericida. As betalactamases são enzimas produzidas por muitas bactérias, que tornam os antibióticos betalactâmicos ineficazes. Qual antibiótico NÃO é considerado betalactâmico?

- a) Penicilinas
- b) Cefalosporinas
- c) Quinolonas**
- d) Carbapenêmicos
- e) Monobactâmicos

02. Qual o mecanismo de ação dos betalactâmicos?

- a) Inibição da atividade da DNA girase ou topoisomerase II
- b) Inibição da síntese da parede celular**
- c) Múltiplos mecanismos de ação (Inibição da síntese do peptidoglicano, alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e interfere na síntese de RNA citoplasmático)
- d) Inibição da síntese proteica através da ligação à fração 30S dos ribossomos
- e) Inibição da síntese proteica através da ligação à fração 50S dos ribossomos

03. Qual o mecanismo de ação das quinolonas?

- a) Inibem a atividade da DNA girase ou topoisomerase II**
- b) Inibição da síntese da parede celular
- c) Múltiplos mecanismos de ação (Inibição da síntese do peptidoglicano, alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e interfere na síntese de RNA citoplasmático)
- d) Inibição da síntese proteica através da ligação à fração 30S dos ribossomos
- e) Inibição da síntese proteína através da ligação à fração 50S dos ribossomos

04. Qual o mecanismo de ação dos aminoglicosídeos?

- a) Inibem a atividade da DNA girase ou topoisomerase II
- b) Inibição da síntese da parede celular
- c) Múltiplos mecanismos de ação (Inibição da síntese do peptidoglicano, alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e interfere na síntese de RNA citoplasmático)
- d) Inibição da síntese proteica através da ligação à fração 30S dos ribossomos
- e) Inibição da síntese proteica através da ligação à fração 50S dos ribossomos

05. Qual o mecanismo de ação dos macrolídeos?

- a) Inibem a atividade da DNA girase ou topoisomerase II
- b) Inibição da síntese da parede celular
- c) Múltiplos mecanismos de ação (Inibição da síntese do peptidoglicano, alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e interfere na síntese de RNA citoplasmático)
- d) Inibição da síntese proteica através da ligação à fração 30S dos ribossomos
- e) Inibição da síntese proteica através da ligação à fração 50S dos ribossomos

06. Paciente 32 anos, sexo masculino, procura atendimento médico em centro de referência em neurologia devido queixa de há cerca de 3 horas estava vendo filme quando percebeu hemiparesia a esquerda. Ao ser atendido, confirma-se a paresia do paciente, realizado tomografia de crânio que evidencia acidente vascular isquêmico. Na investigação etiológica, realiza-se punção lombar (VDRL 1:8). Assinale a alternativa correta com relação ao tratamento que o paciente deverá receber de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (2022).

- a) Penicilina G benzina
- b) Penicilina G procaína
- c) Penicilina G cristalina
- d) Meropenem
- e) Ampicilina

07. As fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, moxifloxacino, ofloxacino dentre outras) são antibióticos de amplo espectro utilizadas para o tratamento de diversos tipos de infecções. Com relação às cefalosporinas qual o item correto:

- a) As cefalosporinas de primeira geração possuem boa cobertura para gram-negativos
- b) As cefalosporinas de quarta geração ampliam o espectro para *Pseudomonas aeruginosas*
- c) As cefalosporinas de quinta geração não possuem ação contra gram-positivas
- d) Com o passar das gerações, há aumento da cobertura para gram-positivos
- e) As cefalosporinas de primeira geração possuem atividade contra enterococos

08. Na enfermaria cirúrgica de um hospital está ocorrendo um surto de infecções por enterobactérias produtoras de beta lactamase de espectro estendido (ESBL). A alternativa correta para o tratamento de um paciente com infecção grave de sítio cirúrgico causada por *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL é:

- a) Meropenem
- b) Cefepime
- c) Ceftriaxona
- d) Piperacilina/Tazobactam
- e) Ciprofloxacino

09. Atualmente o grupo das quinolonas e fluoroquinolonas compreende importantes antimicrobianos. São drogas úteis no tratamento de infecções urogenitais, respiratórias e gastrintestinais. São drogas bactericidas que possuem ação contra:

- a) Somente gram-negativos
- b) Somente gram-positivos
- c) Gram-positivos e gram-negativos, mas não anaeróbios
- d) Gram-negativos, gram-positivos, anaeróbios e atípicos
- e) Gram-negativos e anaeróbios

10. Os aminoglicosídeos são antimicrobianos utilizados principalmente para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas. Sobre esta classe de antimicrobianos, assinale a alternativa CORRETA:

- a) A ação antimicrobiana dessa classe de medicamentos independe da dose administrada
- b) Os aminoglicosídeos podem não apresentar efeito terapêutico adequado quando os fármacos possuírem alta afinidade pelo ribossomo bacteriano
- c) As principais reações adversas a esses medicamentos são ototoxicidade e nefrotoxicidade
- d) A amicacina é o aminoglicosídeo de primeira escolha em razão do seu baixo custo e de sua atividade confiável contra todos os aeróbios gram-negativos, exceto os mais resistentes
- e) A neomicina é um antibiótico de baixo espectro e só é administrada pela via oral ou intravenosa

11. Os aminoglicosídeos são antimicrobianos utilizados principalmente para o tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbicas gram-negativas. Sobre esta classe de antimicrobianos, assinale a alternativa que justifica a ausência de ação contra bactérias anaeróbicas.

- a) Necessidade de zinco para ação no ribossomo
- b) Necessidade de uma parede espessa para ação
- c) Produção intrínseca de aminoglicolactamases
- d) Necessita de oxigênio para ação no ribossomo
- e) Presença de porina específica para aminoglicosídeos

12. Os macrolídeos formam uma família de antibióticos que se caracterizam pela presença de um anel lactâmico macrocíclico, ao qual se encontram ligadas uma ou duas moléculas de açúcares (aminoglicida). Qual o efeito adverso mais preocupante?

- a) Prolongamento do intervalo QT
- b) Pancreatite
- c) Nefrotoxicidade
- d) Disfunção hepática

e) Diarreia

13. Os macrolídeos constituem um grupo de antibióticos formados quimicamente por um anel macrocíclico de lactona, ao qual se ligam um ou mais açúcares. As principais drogas pertencentes a esta classe são a eritromicina, a claritromicina, a azitromicina e a espiramicina. Possuem ação contra diversos grupos de microrganismos, **EXCETO?**

a) *Chlamydia trachomatis*

b) *Streptococcus pneumoniae*

c) ***Staphylococcus aureus* resistente à meticilina**

d) *Haemophilus influenzae*

e) *Moraxella catarrhalis*

14. A infusão rápida de determinado medicamento pode provocar a síndrome do “homem vermelho”, provavelmente resultante da liberação de histamina. Essa síndrome está associada ao efeito colateral do medicamento relacionado abaixo:

a) Piperacilina-tazobactam

b) Oxacilina

c) Teicoplanina

d) **Vancomicina**

e) Meropenem

15. Um paciente, de 18 anos, é admitido na Emergência de um hospital público devido a infarto agudo do miocárdio. No 6º dia de internação, apresenta febre de 38°C e leucócitos de 14.500/mm³ com 8% de bastões. Ao exame físico, é detectada área de hiperemia em sítio de inserção de cateter vascular profundo. As hemoculturas realizadas como parte da investigação do quadro infeccioso detectam o crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina. Dentre os antimicrobianos a seguir, a principal opção terapêutica é:

a) Oxacilina

b) Linezolida

c) Teicoplanina

- d) Daptomicina
- e) Vancomicina

APÊNCIDE A- OUTROS PRODUTOS TÉCNICOS

Manual de antibioticoterapia

Prof. Luan Victor Almeida Lima
Unichristus
2022

Sumário

Introdução e classificação dos antimicrobianos

Betalactâmicos

Quinolonas

Aminoglicosídeos

Macrolídeos

Glicopeptídeos

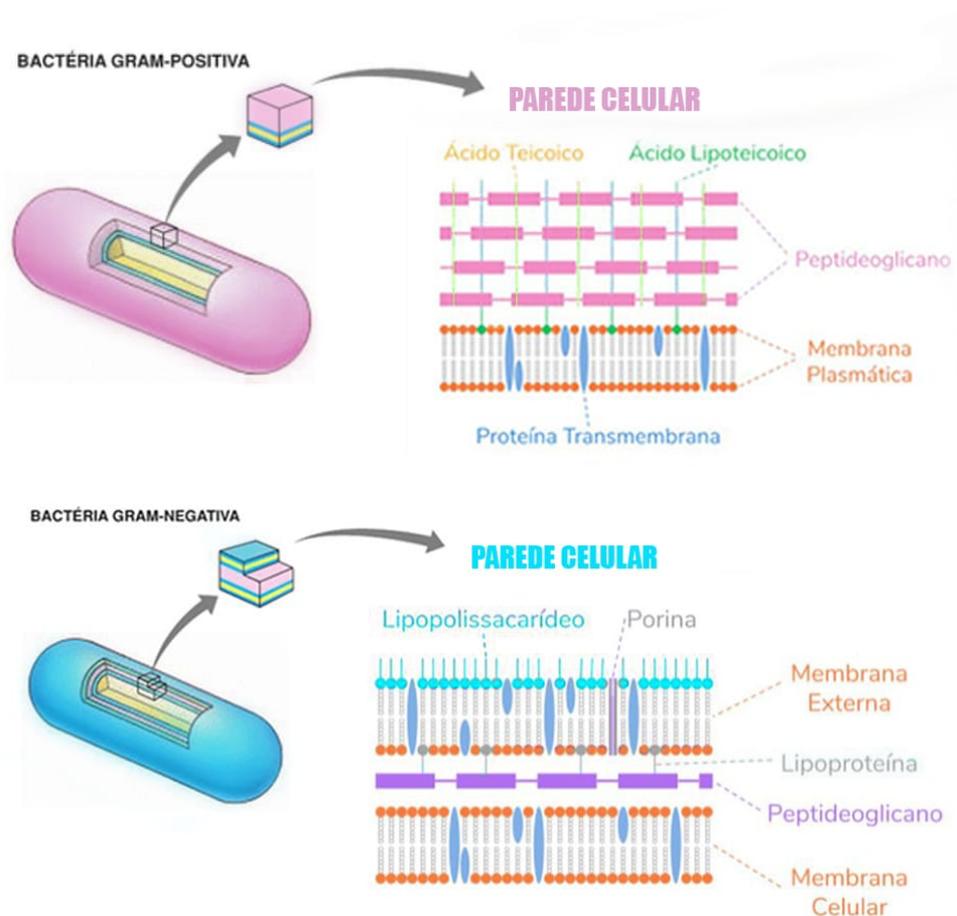
Introdução e classificação dos antimicrobianos

Antes de iniciar o estudo das principais classes de antimicrobianos, primeiramente devemos entender as definições de termos primordiais para o bom entendimento dos próximos capítulos.

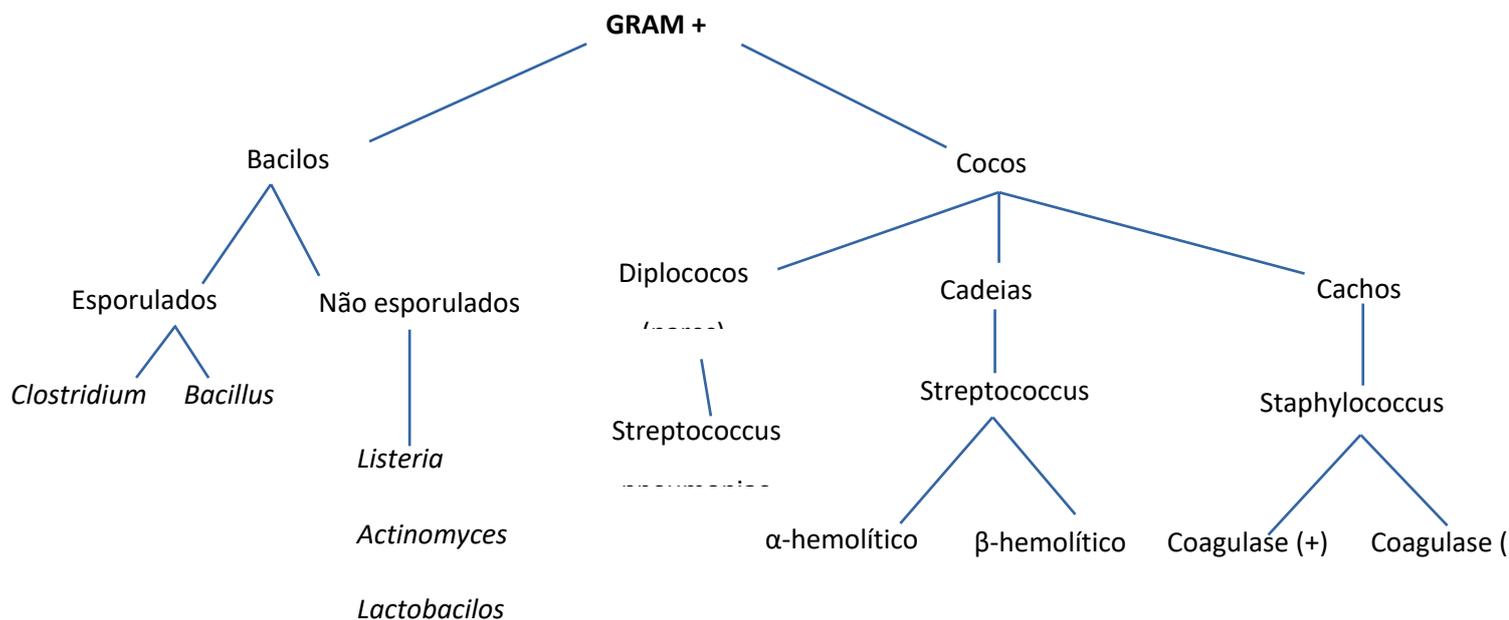
1. DEFINIÇÕES

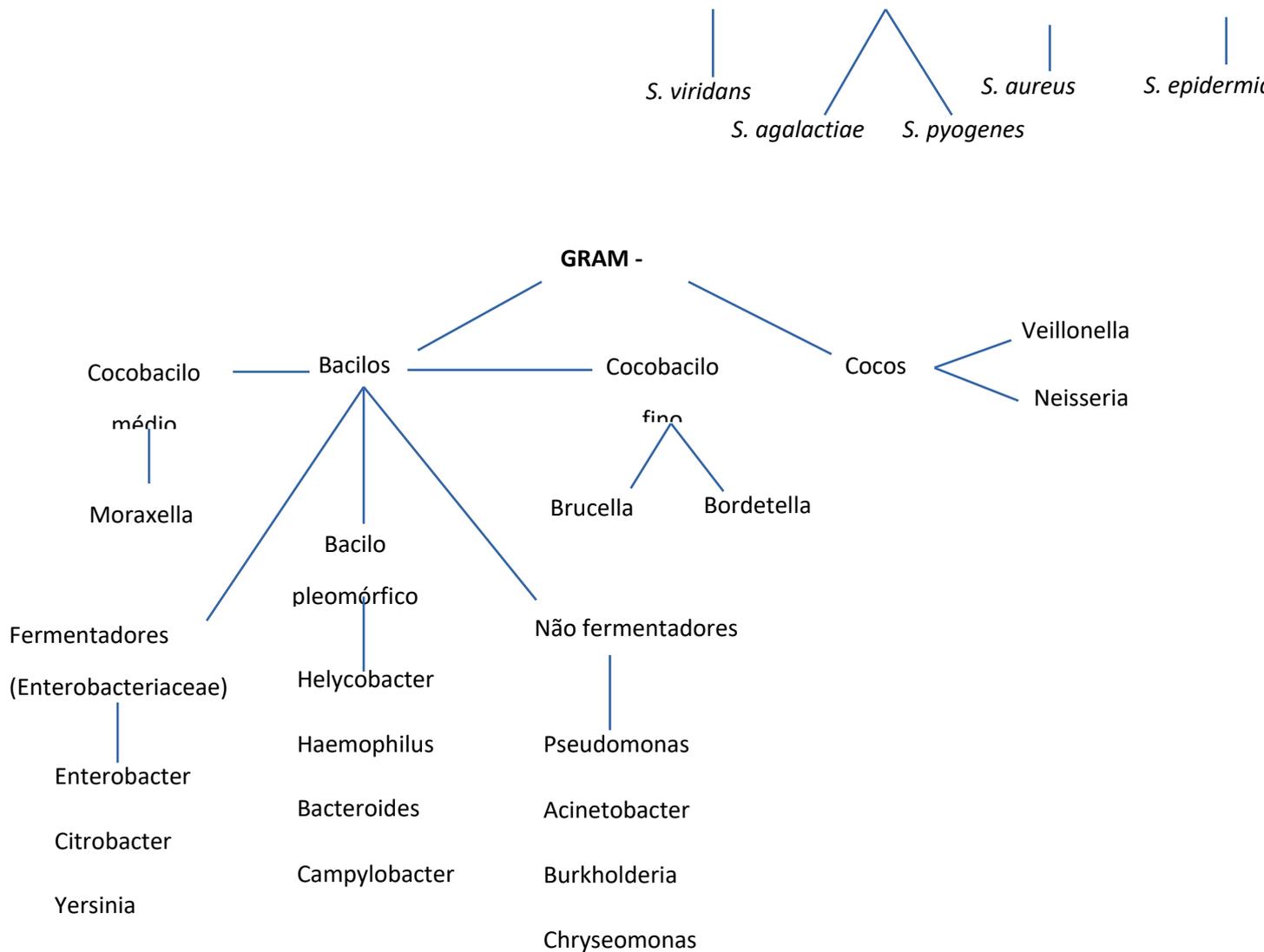
1.1. BACTÉRIAS

As bactérias são seres procariontes pertencentes ao reino monera. Sua reprodução é assexuada e sua parede celular pode ser de dois tipos principais; nas gram-positivas, a parede é uma espessa camada de peptidoglicano e, nas gram-negativas, a camada de peptidoglicano é fina e há também uma membrana externa sobreposta. A diferença da parede celular altera a forma de corar pela hematoxilina e eosina (H&E); por causa disso, essa nomenclatura é utilizada.



A classificação desses microrganismos é feita pelo tamanho, forma e arranjo espacial. Outra maneira de diferenciar esses seres é por sua maneira de nutrição, produção de metabólitos e de enzimas. Além disso, podemos classificar pela necessidade ou não da utilização do oxigênio, bactérias aeróbicas e anaeróbicas.

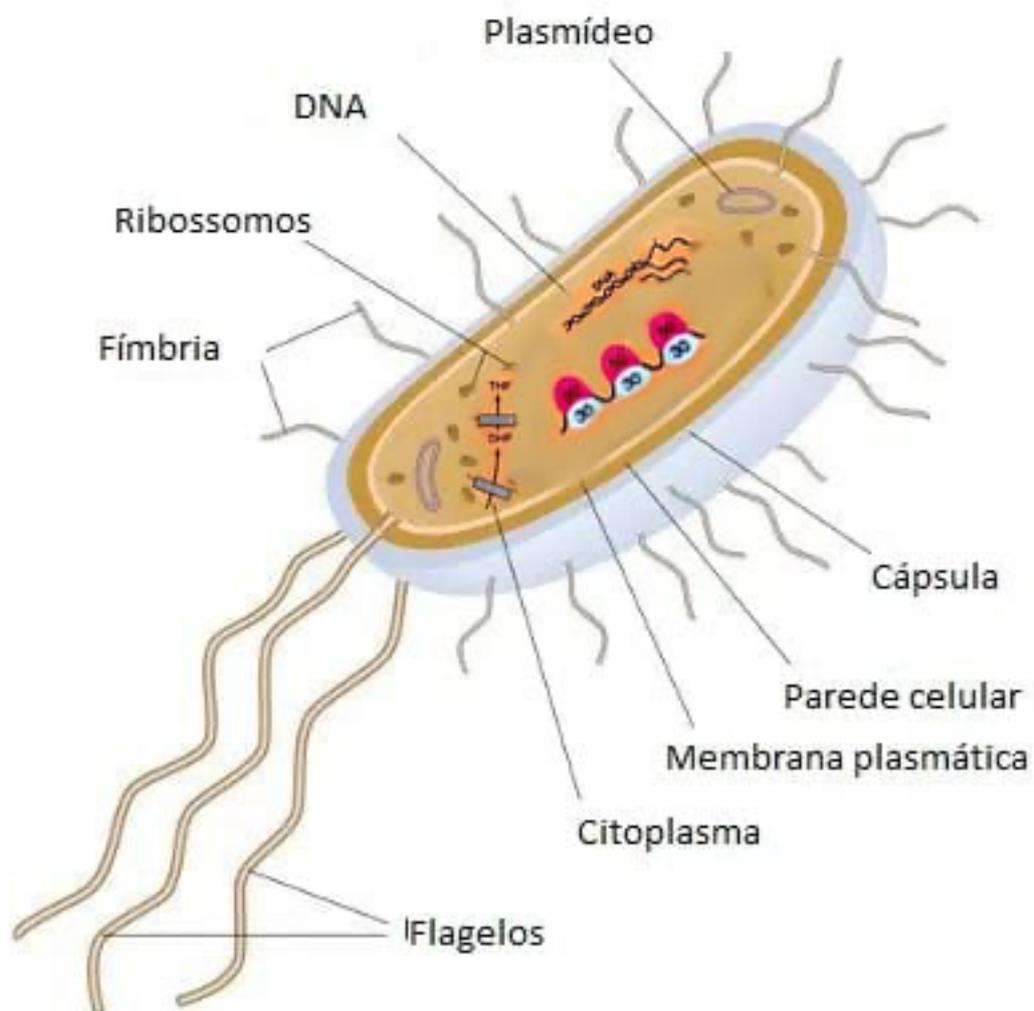




Algumas bactérias são exceções perante a classificações da coloração do Gram. As micobactérias são um bom exemplo disso, pois apresentam uma camada de peptidoglicano entrelaçada e ligada a um polímero de arabinoglicano, ficando envolvida por uma cobertura lipídica. Essa parede diferenciada confere a essas bactérias uma nova classificação, bacilo álcool ácido resistente (BAAR). Outra exceção são os micoplasmas, que não possuem parede celular de peptidoglicano e tomam posse de esteroides da célula hospedeira para formar sua membrana. A reprodução da maioria das bactérias é assexuada.

Algumas bactérias gram-positivas são capazes de produzir esporos que funcionam como uma autoproteção, pois, em condições desfavoráveis, a bactéria entra em estado de latência. Em relação às exigências metabólicas, a maioria das bactérias são anaeróbicas facultativas, isto é, dependendo das condições do meio em que se encontra, altera seu metabolismo. Contudo, existem bactérias aeróbias obrigatórias, como *Mycobacterium tuberculosis*, e bactérias anaeróbias obrigatórias, como o *Clostridium perfringens*. Doenças como tuberculose, celulite,

pneumonia, uretrites gonocócicas, erisipela, impetigo, entre outras, são exemplos de afecções causadas por bactérias.



1.2. ANTIBIÓTICOS

São substâncias produzidas por microrganismos, vegetais superiores e, até, pelo próprio organismo animal, capazes de agir como tóxicos seletivos, em pequenas concentrações, sobre outros microrganismos; podem passar por processos de modificação sintética gerando novos antimicrobianos de uma mesma classe.

1.3. QUIMIOTERÁPICOS

São substâncias obtidas em laboratórios ou originadas de vegetais, utilizadas no tratamento de doenças infecciosas e neoplásicas, em concentrações que são toleradas pelo hospedeiro. Muitos antibióticos se enquadram no conceito de quimioterápicos.

1.4. RESISTÊNCIA

É o mecanismo pelo qual os microrganismos se tornam insensíveis aos antibióticos, sendo um fenômeno genético.

1.5. EFEITOS ADVERSOS

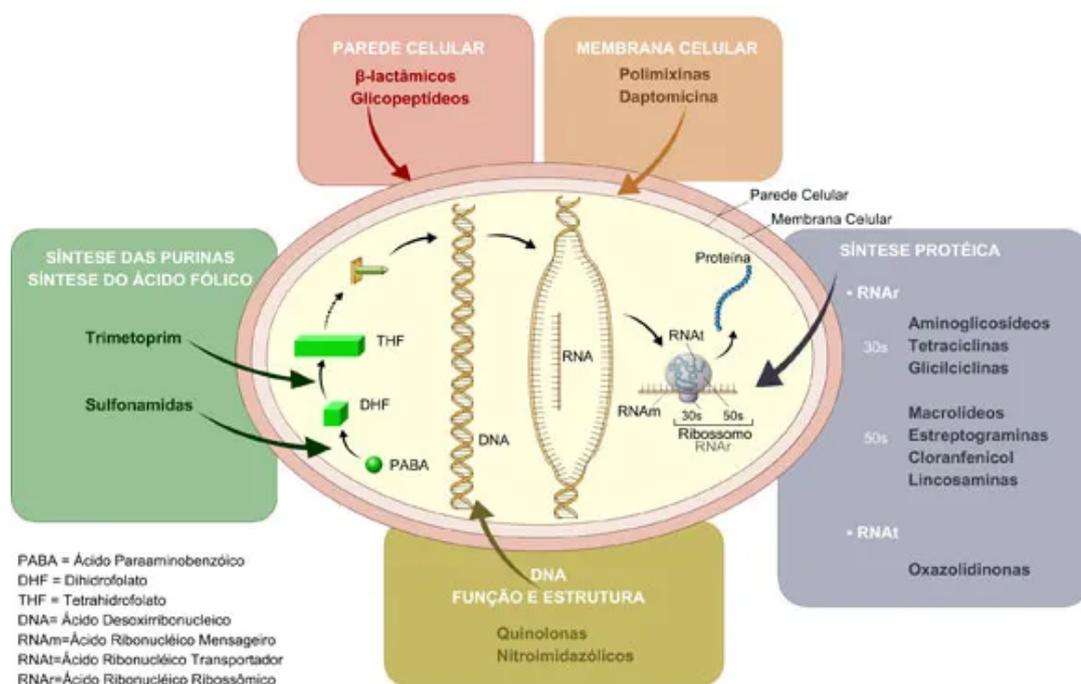
As reações adversas são uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças.

1.6. CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Atualmente, os antimicrobianos podem ser agrupados de várias formas. Classicamente, eles podem ser agrupados de acordo com os seguintes aspectos: espectro de ação, estrutura química e efeito sobre os microrganismos. Os fármacos antimicrobianos ainda podem ser classificados, mais especificamente, de acordo com o seu mecanismo de ação, ou seja, o modo como eles exercem seu efeito sobre o microrganismo.

1.6.1. CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO ESPECTRO DE AÇÃO

Por espectro de ação, entende-se que cada antibiótico está associado a um espectro particular de atividade. Esse espectro de atividade descreve o número de diferentes espécies de microrganismos que são sensíveis a esse fármaco. Os antibióticos de amplo espectro são aqueles ativos contra várias espécies de bactérias, enquanto os de baixo espectro são ativos contra poucas espécies de bactérias. As bactérias podem ser divididas em seis categorias, que são gram-positivas, gram-negativas, micobactérias, rickettsia, espiroquetas e atípicas.



1.6.2. CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO EFEITO SOBRE OS MICRORGANISMOS

Os antibióticos podem ser classificados em bacteriostáticos, ou seja, aqueles que inibem o crescimento das bactérias no meio, ou em bactericidas, que são os que causam a morte das bactérias. Alguns antibióticos bacteriostáticos podem se tornar bactericidas dependendo da concentração.

Efeito	Antibióticos
Bactericida	Beta-lactâmicos, Glicopeptídeos, Polimixinas, Rifampicinas, Aminoglicosídeos, Metronidazol e Quinolonas
Bacteriostático	Macrolídeos, Lincosamidas, Anfencóis, Linezolida, Estreptograminas, Tetraciclina e Sulfonamidas

Questões

01. Você definiria efeitos adversos como:

- a. Resposta benéfica e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento.
- b. Resposta nociva e intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento.
- c. Resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento.
- d. Resposta benéfica e intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento.
- e. Resposta nociva ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças em que, devido ao benefício que o uso de tal medicação proporcionaria, a indicação da medicação prevalece.

02. Antibióticos bactericidas são definidos como:

- a. Aqueles que suprimem a atividade bacteriana.
- b. Aqueles que eliminam as bactérias do organismo humano.
- c. Aqueles que eliminam as bactérias jovens do organismo humano.
- d. Aqueles que estimulam o crescimento de um microrganismo.
- e. Aqueles que impedem o surgimento de mutações nas bactérias.

03. Antibióticos bacteriostáticos são:

- a. Aqueles que suprimem a atividade bacteriana.
- b. Aqueles que eliminam as bactérias do organismo humano.
- c. Aqueles que eliminam as bactérias jovens do organismo humano.
- d. Aqueles que estimulam o crescimento de um microrganismo.
- e. Aqueles que impedem o surgimento de mutações nas bactérias.

04. As bactérias gram-negativas são definidas como:

- a. Bactérias que possuem parede uma espessa camada de peptidoglicano.
- b. Bactérias que possuem uma camada de peptidoglicano fina e uma membrana externa sobreposta.
- c. Bactérias que não possuem membrana plasmática.
- d. Bactérias que apresentam uma camada de peptidoglicano entrelaçada e ligada a um polímero de arabinoglicano, ficando envolvida por uma cobertura lipídica.
- e. Bactérias que não possuem parede celular de peptidoglicano e tomam posse de esteroides da célula hospedeira para formar sua membrana.

05. As micobactérias são definidas como:

- a. Bactérias que possuem parede uma espessa camada de peptidoglicano.
- b. Bactérias que possuem uma camada de peptidoglicano fina e uma membrana externa sobreposta.
- c. Bactérias que não possuem membrana plasmática.
- d. Bactérias que apresentam uma camada de peptidoglicano entrelaçada e ligada a um polímero de arabinoglicano, ficando envolvida por uma cobertura lipídica.
- e. Bactérias que não possuem parede celular de peptidoglicano e tomam posse de esteroides da célula hospedeira para formar sua membrana.

06. As bactérias gram-positivas são definidas como:

- a. Bactérias que possuem parede uma espessa camada de peptidoglicano.
- b. Bactérias que possuem uma camada de peptidoglicano fina e uma membrana externa sobreposta.
- c. Bactérias que não possuem membrana plasmática.

- d. Bactérias que apresentam uma camada de peptidoglicano entrelaçada e ligada a um polímero de arabinoglicano, ficando envolvida por uma cobertura lipídica.
- e. Bactérias que não possuem parede celular de peptidoglicano e tomam posse de esteroides da célula hospedeira para formar sua membrana.

07. As bactérias atípicas são definidas como:

- a. Bactérias que possuem parede uma espessa camada de peptidoglicano.
- b. Bactérias que possuem uma camada de peptidoglicano fina e uma membrana externa sobreposta.
- c. Bactérias que não possuem membrana plasmática.
- d. Bactérias que apresentam uma camada de peptidoglicano entrelaçada e ligada a um polímero de arabinoglicano, ficando envolvida por uma cobertura lipídica.
- e. Bactérias que não possuem parede celular de peptidoglicano e tomam posse de esteroides da célula hospedeira para formar sua membrana.

08. Resistência bacteriana é definida como:

- a. O processo bacteriano de modificação de gram-negativo para gram-positivo.
- b. O processo de uma bactéria transmitir seu plasmídeo para outra bactéria.
- c. Mecanismo pelo qual os microrganismos se tornam insensíveis aos antibióticos, sendo um fenômeno genético.
- d. Mecanismo de modificação dos processos biológicos para promover a produção beta-lactamases.
- e. Mecanismo que induz o aumento na produção de LPS bacterianos, gerando resistência aos antimicrobianos.

BETALACTÂMICOS

Os antibióticos beta-lactâmicos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos, agrupados com base em uma característica estrutural compartilhada, o anel beta-lactâmico. Os antibióticos beta-lactâmicos incluem:

- Penicilinas
- Cefalosporinas
- Carbapenêmicos
- Monobactâmicos

1. MECANISMO DE AÇÃO

Como essa categoria de antibióticos é tão ampla, é importante subdividir esses medicamentos em grupos funcionais de medicamentos para facilitar a compreensão e as práticas de prescrição. Dentro de cada grupo, as diferenças com relação a espectro ação, penetração, farmacocinética e farmacodinâmica permitem que escolhas adequadas sejam feitas na seleção de uma terapia para cada paciente.

Os antibióticos betalactâmicos inibem o crescimento de bactérias sensíveis por meio da inativação de enzimas localizadas na membrana celular bacteriana, chamadas de proteínas de ligação à penicilina (PBPs).

Diferentes PBPs parecem servir a diferentes funções para a célula bacteriana. Como exemplo, o PBP2 em *Escherichia coli* é importante na manutenção da forma bastonete do bacilo, enquanto o PBP3 está envolvido na septação durante a divisão celular. Diferentes antibióticos beta-lactâmicos podem se ligar preferencialmente e inibir certos PBPs mais do que outros.

Os antibióticos betalactâmicos são geralmente bactericidas. O mecanismo de morte celular bacteriana é uma consequência indireta da inibição da síntese da parede celular bacteriana. A inibição beta-lactâmica da síntese da parede celular leva à ativação do sistema autolítico, gerando morte celular.

2. CLASSES

2.1 PENICILINAS

A penicilina G é um antibiótico natural da classe dos betalactâmicos produzida pelo fungo *Penicillium chrysogenum*. Foi descoberta em 1928, pelo médico inglês Alexander Fleming no St. Mary's Hospital em Londres. Após voltar de uma viagem, percebeu que as culturas de *Staphylococcus aureus* estavam contaminadas por bolores do fungo *Penicillium chrysogenum* e, nesses locais, não havia crescimento bacteriano. Logo Fleming concluiu que o fungo teria a capacidade de produzir alguma substância que impedia o crescimento das bactérias, chamou-a de Penicilina.

Existem diversos produtos da fermentação do fungo *P. chrysogenum*; entretanto, somente são empregadas na prática médica as formas mais ativas, penicilina G e penicilina V. Atualmente, essas não são as únicas penicilinas utilizadas, pois, por meio de modificações químicas, foram criadas as penicilinas semissintéticas, as quais apresentam parte da sua molécula derivada das antigas penicilinas naturais e outra parte derivada de síntese química sínteses, conferindo maior resistência às enzimas inativadoras de penicilinas (penicilinases).

Com o uso indiscriminado das penicilinas naturais, os estafilococos resistentes se disseminaram de forma rápida. Buscando combater essa nova ameaça, foram desenvolvidas as penicilinas antiestafilocócicas. Estas constituem um grupo de penicilinas resistentes à hidrólise das penicilinases produzidas por diversas cepas de estafilococos, sendo a meticilina a primeira desenvolvida. No Brasil, a única representante da classe é a oxacilina.

Em 1961, foi desenvolvida a primeira penicilina da classe das aminopenicilinas, a ampicilina. Esses antibióticos são mais ativos contra bactérias gram-negativas, patógenos não bem combatidos pelos outros betalactâmicos da época. No Brasil, são usadas a ampicilina e a amoxicilina.

Por sua vez, as penicilinas de aspecto expandido, produzidas posteriormente, apresentam maior ação contra bactérias gram-negativas que as aminopenicilinas. A principal droga da classe é a piperacilina.

MECANISMO DE AÇÃO

Assim como os demais betalactâmicos, as penicilinas são bactericidas para os germes sensíveis, pois agem na parede celular, impedindo que as camadas de peptidoglicano mantenham-se estáveis, gerando lise osmótica.

Contudo, os betalactâmicos, de forma geral, somente exercem sua ação bactericida quando as células bacterianas estão em crescimento e sintetizando sua parede celular.

A penicilina possui conformação semelhante à da D-Ala-D-Ala do peptidoglicano que compõe a parede celular. Desse modo, liga-se, de forma irreversível, às proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) e impede que estas retirem a alanina terminal na formação de uma ligação cruzada com um peptídeo adjacente, impossibilitando a transpeptidação da síntese da parede celular. Esse mecanismo de ação é comum para todos os betalactâmicos e bastante semelhante para os glicopeptídeos.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Por serem drogas bastante antigas, diversas bactérias mostraram-se resistentes às penicilinas. Atualmente, no Brasil, é elevada a resistência do gonococo e do *Staphylococcus aureus* às penicilinas; entretanto, a maioria dos pneumococos e meningococos mantém a sensibilidade.

Existem, basicamente, quatro mecanismos de resistência às penicilinas:

1. Inativação pelas beta-lactamases
2. Penetração reduzida do medicamento
3. Bomba de efluxo
4. Alteração do sítio de ligação das PBPs

O principal mecanismo de resistência aos betalactâmicos, e em especial às penicilinas, é a produção de enzimas que clivam essa classe de antibióticos, as betalactamases.

Diversas bactérias são naturalmente resistentes às penicilinas; entre elas, os bacilos gram-negativos anaeróbios, pois o antibiótico não consegue ultrapassar a parede celular para agir corretamente, as bactérias, que não possuem parede celular, alvo desses antibióticos, como *Mycoplasma* e *Ureaplasma*, e as que possuem localização intracelular, como *Chlamydia* e *Legionella*, pois as penicilinas não possuem boa penetração nas células.

β-LACTAMASES AmpC

São enzimas produzidas por algumas bactérias gram-negativas (gêneros *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella* e *Citrobacter*) e codificadas pelo gene *ampC* que geram a hidrólise de cefalosporinas e penicilinas, fato que culmina na falência terapêutica.

β-LACTAMASES DE ESPECTRO AMPLIADO (ESBL)

Essa enzima é produzida, principalmente, por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. A produção dessa betalactamase é mediada por plasmídeos, os quais conferem resistência aos antibióticos que possuem o anel betalactâmico como parte de sua estrutura.

Staphylococcus aureus RESISTENTE À METICILINA (MRSA)

É um patógeno comum responsável por diversas infecções. Inicialmente, combatido com as penicilinas, mas o uso indiscriminado selecionou algumas cepas resistentes, principalmente em ambientes hospitalares. A resistência à meticilina é determinada pelo gene *MecA*, o qual codifica a proteína PBP2.

FARMACOCINÉTICA

PENICILINAS NATURAIS

De forma geral, a penicilina G tem baixa absorção quando administrada por via oral, pois ela é rapidamente destruída pelo suco gástrico que possui pH muito ácido. Além disso, a absorção é modificada pela ingestão de alimentos, sendo necessário que a administração ocorra no mínimo 30 minutos antes ou 2 horas depois das refeições.

A penicilina V, apesar de não ter uma absorção regular por via oral e também sofrer alteração pelos alimentos, possui maior estabilidade em meio ácido e pode ser administrada por via oral de forma satisfatória.

A penicilina G benzatina é administrada apenas por via intramuscular e mantém um nível sérico baixo por longo período, até 30 dias. A dose interfere no tempo de circulação da droga e não no seu nível sérico, ou seja, caso seja administrada uma dose maior de penicilina Benzatina, a sua concentração sérica não sofrerá variações significantes, porém o tempo de circulação da droga será alongado.

A penicilina G procaína, assim como a benzatina, é um éster da penicilina cristalina, só pode ser administrada por via intramuscular. Também possui ação prolongada, atingindo o pico sérico em, aproximadamente, 4 horas, sendo mantidos níveis terapêuticos por até 24 horas.

A penicilina G cristalina atinge pico sérico maior e de forma mais rápida que as outras penicilinas G, entretanto a sua eliminação ocorre em poucas horas. Pode ser utilizada por via parenteral, sendo a administração endovenosa indicada em casos que necessitem de concentrações séricas mais elevadas.

A concentração da penicilina no líquido é pequena em condições normais, porém, na vigência de inflamação das meninges, como na meningite bacteriana, é alcançado um bom nível terapêutico desse fármaco.

Normalmente, a eliminação da penicilina ocorre, prioritariamente, pela urina, sendo 90% por secreção tubular e 10% por filtração glomerular. É necessário o ajuste da dose em recém-nascidos e em pacientes com insuficiência renal grave.

PENICILINAS ANTIESTAFILICÓCICAS

A oxacilina pode ser administrada por via oral ou parenteral, porém, além de sofrer interferência da alimentação, possui baixa disponibilidade quando usado por via oral. A concentração máxima é atingida após 1h. Apresenta meia-vida sérica de 30 minutos e liga-se amplamente à albumina, chegando a apresentar apenas 5% de fração livre.

Apesar de ter sua eliminação predominantemente renal, a excreção pela bile não é desprezível. O ajuste na insuficiência renal não é necessário, e a remoção pela hemodiálise é quase nula.

AMINOPENICILINAS

A ampicilina é estável em meio ácido, facilitando sua absorção por via oral, porém sua absorção é irregular e sofre interferência de alimentos. A via intravenosa também é uma opção, principalmente em casos graves, nos quais é importante manter uma concentração elevada de forma constante.

Apresenta concentrações terapêuticas nas meninges inflamadas e no líquido amniótico, podendo ser usada em infecções do feto. A eliminação ocorre por via renal e biliar, não sendo removida por diálise peritoneal, apenas por hemodiálise e necessitando de ajuste em nefropatas graves.

A amoxicilina é a aminopenicilina ideal para o uso oral, já que apresenta espectro quase idêntico à ampicilina e, além da estabilidade em meios ácidos, não sofre interação com alimentos e apresenta concentração plasmática duas vezes maior que a outra droga da classe quando administrada por via oral.

PENICILINAS DE ESPECTRO EXPANDIDO

A piperacilina somente é absorvida por via parenteral. Apresenta uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas cerca de 30% e meia-vida de 1,5h. A sua excreção é, predominantemente, renal, 70%, mas, como a secreção biliar é bastante significativa, o ajuste renal só é necessário em casos de clearance de creatinina < 10 ml/min. A eliminação por diálise é parcial, chegando a 50% na hemodiálise e 21% na diálise peritoneal.

USO CLÍNICO

PENICILINAS NATURAIS

A penicilina é o fármaco de escolha nas infecções causadas por diversas bactérias: estreptococo, meningococo, pneumococo, *Treponema pallidum* e etc.

Penicilina G benzatina é a primeira escolha no tratamento da sífilis. Também pode ser usada na faringite por estreptococos beta-hemolítico, no impetigo por estreptococo e na profilaxia da febre reumática.

A penicilina G procaína pode ser usada em infecções de pele, como erisipela e escarlatina, ou pulmonares, como as pneumonias comunitárias.

Em casos de infecções mais graves, a penicilina G cristalina é a mais indicada, podendo ser usada no tratamento da meningoencefalite estreptocócica e da sepse por pneumococo. Além disso, é utilizada na neurosífilis e na sífilis congênita por penetrar no sistema nervoso central.

PENICILINA ANTIESTAFILICÓCICA

A oxacilina é o antibiótico de escolha nas infecções por *S. aureus* e *S. epidermidis* sensíveis à meticilina (MSSA). Assim, são utilizados em infecções da pele ou partes moles, como síndrome da pele escaldada, impetigo bolhoso e furunculose generalizada. Também pode ser usado em associação com outros antibióticos em casos de sepse estafilocócica e na endocardite.

AMINOPENICILINAS

São indicadas para infecções das vias aéreas superiores e inferiores, gastroenterites bacterianas, endocardite bacteriana, meningite e infecções do trato urinário, causadas por germes sensíveis, como enterococo, *Listeria monocytogenes* e *S. agalactiae*.

Contudo, o uso isolado dessas drogas tem poucas indicações, sendo útil em infecções respiratórias por pneumococo e na faringoamigdalite pultácea (ampicilina).

Atualmente, são muito usados em associação aos inibidores de beta-lactamase:

Ampicilina + Sulbactam

Amoxicilina + Clavulanato

Amoxicilina + Sulbactam

A Amoxicilina + Clavulanato é bastante utilizado em infecções causadas por *H. influenzae*, como otites médias, pneumonias nos extremos de idade e sinusite. É indicado, ainda, para infecções causadas por estafilococos e *Moraxella*.

A Ampicilina + Sulbactam pode ser utilizada em infecções intrabdominais e em infecções de cutâneas em pacientes diabéticos.

PENICILINAS DE ESPECTRO EXPANDIDO

A piperacilina é usada em associação com tazobactam em infecções graves em pacientes normalmente hospitalizados. Os principais patógenos envolvidos são *P. aeruginosa* e enterobacterias

TOXIDADE

De modo geral, as penicilinas são bem toleradas, sendo a hipersensibilidade seu efeito colateral mais comum. Apesar de o choque anafilático ser bastante raro, a sua utilização deve ser cautelosa e, nos casos de anafilaxia anterior, o fármaco é contraindicado. Em casos em que a penicilina é a droga de escolha, como na neurosífilis, pode ser indicada a dessensibilização.

Irritação, dor e flebite podem ocorrer no local da injeção, associados ou não à febre e às erupções cutâneas.

As penicilinas de uso oral alteram a microbiota normal do intestino, podendo causar alterações gastrointestinais e superinfecções, como a colite pseudomembranosa.

Com o uso da ampicilina, foram descritos casos de surdez, nefrite intersticial e trombocitopenia, sendo todos associados à hipersensibilidade.

Leucopenia e aumento transitório das transaminases foram registrados com o uso de amoxicilina.

A neutropenia pode ocorrer pelo uso em altas doses de diversas penicilinas, contudo é bem mais frequente quando o antibiótico utilizado é a piperacilina.

Pode ocorrer ainda a intensificação dos efeitos colaterais quando as drogas se acumulam, caso não seja feito o ajuste correto da dose em pacientes com insuficiência renal.

2.2 CEFALOSPORINAS

INTRODUÇÃO

Inicialmente extraídas do fungo *Cephalosporium acremonium* em 1948, as cefalosporinas são antibióticos betalactâmicos. Observaram, nos estudos iniciais, que filtrados não purificados do fungo eram ativos contra *S. aureus*. Ao analisarem o filtrado fúngico, observaram que ele era composto de três antibióticos distintos, os quais foram denominados cefalosporinas P, N e C. O primeiro era um antibiótico esteroide, similar ao ácido fusídico. Os outros eram, quimicamente, relacionados à penicilina. Seguiram os estudos, constatando que apenas a cefalosporina C possuía ação contra gram-positivos e gram-negativos, além de uma maior resistência às penicilinas. Foi, então, isolado o núcleo ativo da cefalosporina C e, por meio da adição de cadeias laterais, foi possível produzir as cefalosporinas semissintéticas.

A variedade de cefalosporinas semissintéticas desenvolvidas pelas alterações nas cadeias laterais fez que fosse necessária a organização dessas em gerações. Essas gerações foram organizadas conforme o espectro de ação observado, havendo, atualmente, cinco gerações.

A ampla gama de uso das cefalosporinas na medicina atual decorre, entre outros fatores, do amplo e variado espectro, toxicidade reduzida e facilidade na administração.

MECANISMO DE AÇÃO

As cefalosporinas possuem ação bactericida. Atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana. Essa inibição se faz por meio de ligação às proteínas ligantes de penicilina (PBPs), enzimas essenciais na formação da camada de peptidoglicano da parede. Dessa forma, a bactéria sofre lise osmótica.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência às cefalosporinas decorre, basicamente, de três mecanismos:

1. Incapacidade do antibiótico em atingir seus locais de ação
2. Beta-lactamases
3. Alterações nas proteínas ligantes de penicilina (PBPs)

A incapacidade de atingir o sítio de ação pode ser decorrente de características inerentes à bactéria ou adquiridas. Na primeira situação, há o exemplo da *Rickettsia* e *Legionella*, que, por serem intracelulares, impossibilitam ação das cefalosporinas. No segundo caso, está a *P. aeruginosa*, a qual, por meio de modificações nas porinas e desenvolvimento de bombas de efluxo, impede que o beta-lactâmico atinja concentrações ideais no periplasma.

As principais betalactamases envolvidas com a resistência às cefalosporinas são as ESBL (beta-lactamases de espectro estendido) e ampC.

As ESBL são pertencentes à classe molecular A de Ambler. São codificadas por plasmídeos, sendo, em geral, derivadas dos genes TEM e SHV. São capazes de hidrolisar cefalosporinas de amplo espectro, tais como as de terceira e quarta gerações. Apesar disso, não possuem ação contra as cefamicinas (cefalosporinas falsas de segunda geração). As principais bactérias relacionadas à sua produção são a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e a *Pseudomonas aeruginosa*.

As AmpC são conhecidas como cefalosporinases cromossomais, sendo codificadas a partir de genes oriundos do cromossomo ou do plasmídeo. São capazes de hidrolisar cefalosporinas até terceira geração, incluindo as cefamicinas. As principais bactérias relacionadas à sua produção são *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp.

CLASSIFICAÇÃO

As cefalosporinas são divididas em cinco gerações conforme o espectro de ação antimicrobiana.

As cefalosporinas de primeira geração possuem bom espectro contra gram-positivos, sendo ativos contra a maioria dos cocos gram-positivos, exceto enterococo, *S. epidermidis* e *S. aureus* resistentes à meticilina. Apesar disso, sua atividade contra gram-negativos é limitada. Possuem, ainda, ação contra bactérias anaeróbias da cavidade oral (menos *B. fragilis*).

Na segunda geração, há um leve aumento no espectro de ação para gram-negativos, passando a cobrir *Haemophilus influenzae* e *Neisseria spp.* As cefamicinas, subgrupo das cefalosporinas de segunda geração, possuem atividade contra *B. fragilis*.

As cefalosporinas de terceira possuem estreita ação contra gram-positivos, contudo sua ação contra gram-negativos é ampliada, passando a abranger as enterobactérias.

As cefalosporinas de quarta geração são mais resistentes às betalactamases gram-negativas, tais como a AmpC. Em decorrência disso, amplia seu espectro ao englobar *P. aeruginosa* e enterobactérias.

Por fim, as cefalosporinas de quinta geração possuem um amplo espectro de atividade contra gram-positivos, incluindo MRSA e *S. epidermidis*. Além disso, têm ação contra anaeróbios gram-positivos. Sua ação contra bactérias gram-negativas é similar à observada nas cefalosporinas de terceira geração.

Geração	Espectro de ação
Primeira geração	Estreptococo sensível à penicilina <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina
Segunda geração	Ação reduzida contra gram-positivo <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus Influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> OBS: cefamicinas: atividade limitada contra <i>S. Aureus</i> e atividade ampliada contra <i>B. Fragilis</i>
Terceira geração	Algumas enterobactérias (não produtoras de AmpC) <i>Serratia</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Ação contra gram-positivo similar às cefalosporinas de primeira geração OBS: ceftazidima: ativa contra <i>P. Aeruginosa</i>
Quarta geração	Espectro similar à terceira geração, mas englobando maior resistência às beta-lactamases, tendo boa ação contra <i>P. aeruginosa</i> e <i>enterobacteriaceae</i>
Quinta geração	<i>S. aureus</i> resistente à meticilina Estreptococo resistente à penicilina Ação contra gram-negativos: similar à terceira geração

CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Os principais representantes das cefalosporinas de primeira geração consistem na cefadroxila, cefalexina, cefalotina, cefadrina e cefazolina. Possuem bom espectro de ação contra cocos gram-positivos aeróbicos. Importante lembrar que esse grupo de cefalosporinas não possui atividade contra MRSA, MRSE e estreptococo resistente à meticilina. Possuem, ainda, ação contra cocos anaeróbicos, exceto *B. fragilis*. A cefazolina é ativa contra algumas cepas de *Enterobacter*. O espectro para bactérias gram-negativas é limitado, sendo ativo contra algumas cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella Pneumoniae*.

FARMACOCINÉTICA

Por via oral, é possível utilizar a cefalexina, cefadroxila e cefadrina. A absorção intestinal dessas é variável. Concentração nos tecidos é variável, sendo, em geral, inferior à do soro. Concentração urinária é elevada. A excreção destes fármacos é, prioritariamente, por filtração glomerular e secreção tubular. Importante lembrar que agentes bloqueadores da secreção tubular acabam por aumentar nível sérico das cefalosporinas. Exemplo desses bloqueadores é a probenecida.

A cefalexina é um pouco menos ativa contra *S. aureus* que as demais drogas dessa geração. A cefadroxila, por sua vez, é um análogo para-hidroxi da cefalexina. Nenhuma das drogas sofre metabolização, sendo eliminada na forma inalterada.

A cefazolina é administrada via parenteral, podendo ser feita IV ou IM. Possui boa penetração na maioria dos tecidos, exceto SNC. Possui excreção renal e, em decorrência disso, necessita de ajustes da dose em pacientes com insuficiência renal.

USO CLÍNICO

As preparações orais podem ser utilizadas no tratamento de infecções geniturinárias e infecções por MSSA e estreptococos resistentes à penicilina, exceto nos casos de infecções sistêmicas graves.

A cefazolina, por via parenteral, possui penetração boa em grande parte dos tecidos, sendo considerado o fármaco de escolha para profilaxia cirúrgica. Nesse caso, deve ser administrada antes da indução anestésica. Pode ser repetida a dose a cada quatro horas em decorrência de sua meia-vida. A sua manutenção no pós-operatória será dependente do procedimento cirúrgico realizado e do grau de contaminação relacionado. De maneira geral, não se deve deixá-la por mais de 24h.

Nas infecções estafilocócicas ou estreptocócicas, em que o paciente apresente alergia à penicilina diferente da hipersensibilidade imediata, pode-se optar pela cefazolina. Em 2014, JULIUS et al. evidenciaram, em estudo realizado na Universidade do Texas, que o tratamento de infecções por MSSA com cefazolina tinha a mesma eficácia que, quando feito com a oxacilina e possuía, ainda, menos efeitos adversos. Apesar disso, mais estudos precisam ser realizados para corroborar a conclusão.

CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GERAÇÃO

As cefalosporinas de segunda geração são subdivididas em dois grupos: cefalosporinas verdadeiras e cefamicinas. As cefamicinas, ditas como cefalosporinas falsas, recebem tal titulação pela natureza do seu composto original, o qual é derivado do fungo *Streptomyces lactamdurans*, tornando-as diferentes das demais representantes dessa classe de antibióticos. Estruturalmente, as cefamicinas diferem pela substituição do hidrogênio no anel beta-lactâmico por um grupo metoxi.

Os principais representantes das cefalosporinas de segunda geração consistem no cefaclor, cefamandol, cefonicida, cefuroxima, ceforanida e cefprozila. Entre as cefamicinas, há os exemplos da cefoxitina, cefmetazol e cefotetana.

As cefalosporinas de segunda geração possuem espectro similar às de primeira geração para gram-positivos, mas ganham atividade contra os gram-negativos, tornando-se ativos contra *Klebsiella* e *H. influenzae*. Por sua vez, as cefamicinas ganham espectro de ação contra algumas bactérias anaeróbias tais como *B. fragilis* e *Serratia*, contudo perdem atividade contra cocos gram-positivos e *H. influenzae*.

Similar às cefalosporinas de primeira geração, não possuem atividade contra enterococos e *P. aeruginosa*.

FARMACOCINÉTICA

O cefaclor e a cefprozila são agentes orais. Em geral, possuem razoável biodisponibilidade por essa via, mas podem chegar até 90% com o uso do cefaclor. Apesar disso, nenhuma das drogas orais chega a níveis terapêuticos no líquido cerebrospinal. O cefaclor possui baixa tolerância à hidrólise por β -lactamases, portanto algumas cepas de *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis* são resistentes. Além disso, deve ser administrada a cada 8 horas, o que justifica a diminuição do seu uso. Já a cefprozila permite uma posologia mais confortável e pode ser administrada a cada 12 horas.

USO CLÍNICO

Pelo espectro aumentado contra *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, produtores de beta-lactamases são muito utilizados para as infecções de vias aéreas, tanto superiores, quanto inferiores. Nesse âmbito, a cefuroxima, pela sua boa atividade contra *S. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, pode ser utilizada nos casos de infecções respiratórias adquiridas na comunidade em que não há a identificação do agente etiológico responsável.

As cefamicinas, por possuírem atividade ampliada contra bactérias anaeróbias, podem ser usadas no tratamento de infecções anaeróbias mistas de tecido mole, infecções da cavidade abdominopélvica (a exemplo da diverticulite, doença inflamatória pélvica e peritonite) e infecções do pé diabético.

A região colorretal possui como principais patógenos os bacilos gram-negativos, anaeróbios gram-positivos, *E. coli* e *Bacteroides fragilis*. Por esse perfil microbiano, cirurgias

colo- proctológicas podem utilizar cefoxitina parenteral para antibioticoprofilaxia. Nessa situação, o fármaco deve ser administrado trinta minutos antes da indução anestésica, devendo-se repor a cada duas horas, devido à sua meia-vida da droga. Pode, ainda, ser usada na antibioticoprofilaxia de cirurgias urológicas e de trato biliar também.

CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO

São drogas amplamente utilizadas na prática clínica. Comparadas à geração anterior, apresentam melhor espectro contra gram-negativos além de sua melhor penetração na barreira hematoencefálica. Além disso, apresentam boas propriedades farmacocinéticas e baixo potencial de efeitos adversos. São bem ativas contra *Providencia*, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Neisseria* spp. Também é a primeira geração de cefalosporinas a apresentar alguma ação contra *P. aeruginosa*. Dessa forma, são utilizadas nas mais diversas infecções desde moderadas infecções do trato urinário, até infecções do Sistema Nervoso Central, como as meningites.

Dessa forma, são alvos para terapia de diversas infecções por seu baixo potencial de toxicidade e posologia confortável. Apesar de serem excelentes drogas, devido ao seu amplo espectro, não apresentam boa ação contra ESBL, carbapenemases ou β -lactamases AmpC.

Os compostos incluem cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima proxetil, cefdinir, cefditoren pivoxil, ceftibuteno e moxalactam.

FARMACOCINÉTICA

Cefdinir, cefditoren, cefixima, cefpodoxima e ceftibuteno são agentes orais e possuem meia-vida em torno de 2 horas, com exceção da cefixima que pode chegar até 4 horas. O uso dessas drogas é feito com intervalos de 12 horas, com o ceftibuteno permitindo um intervalo de 24 horas. Em geral, penetram bem em fluidos corporais, mas não chegam em níveis terapêuticos ao líquido cerebrospinal, portanto não são muito efetivos em infecções do sistema nervoso central. Esses agentes possuem excreção renal e devem sofrer ajuste nos casos de pacientes com clearance diminuído.

Já os agentes injetáveis, com exceção da cefoperazona, possuem boa penetração nos fluidos corporais, incluindo no líquido cerebrospinal, e são largamente utilizados para infecções como a meningite e, até mesmo, na doença de Lyme com envolvimento do SNC – como no caso da

ceftizoxima. Outro uso excepcional da cefoperazona é em pacientes com insuficiência renal, não necessitando de ajuste, assim como a ceftriaxona, pois ambas têm excreção biliar. Em média, os agentes parenterais são utilizados a cada 8 horas. Nesse caso, merece destaque a ceftriaxona, pela sua alta afinidade a proteínas plasmáticas que permitem o uso a cada 12 horas. Ademais, a ceftriaxona apresenta uma meia-vida de até 8 horas, o que permite que uma única dose seja efetiva para o tratamento de agentes com a gonorreia. Outros agentes parenterais incluem cefotaxima, ceftazidima e moxalactam.

USO CLÍNICO

As cefalosporinas de terceira geração são os compostos mais utilizados da classe das Cefalosporinas. Em geral, apresentam razoável atividade contra gram-positivos aeróbicos, assim como as de segunda geração, e são ativos contra a maioria das cepas de *S. pneumoniae*. Cefalosporinas de terceira geração são diferenciadas de outras gerações por sua atividade antiespiroqueta vista com a *Borrelia burgdorferi*, mas possuem pouca atividade contra bactérias anaeróbicas. Também são bastante utilizadas para terapia empírica da sepse.

Comparadas com os agentes de segunda geração, essas drogas possuem maior cobertura para gram-negativos, e algumas podem ser utilizados em infecções do SNC por *H. Influenzae*, *Enterobacteriaceae*, meningococos e pneumococos, mas deve ser evitada em infecções por *L. monocytogenes*. As drogas de terceira geração podem ter difícil uso contra *Citrobacter*, *S. marcescens* e *Providencia* devido à produção de mutá- genos resistentes. Entretanto, são ativas contra a maioria das cepas de *Haemophilus* e *Neisseria* produtores de β -lactamase. Na terceira geração, inicia-se o espectro contra *P. Aeruginosa*, sendo a Ceftazidima e a Cefoperazona as únicas drogas que são úteis. Assim como as drogas de segunda geração, as cefalosporinas de terceira geração também são hidrolisadas por AmpC β -lactamases.

As cefalosporinas de 3ª geração orais são aprovadas para terapia de infecções respiratórias moderadas, como otite média, sinusites e exacerbações da bronquite crônica. Essas drogas possuem forte ação contra *H. influenzae*. A potente ação das cefalosporinas orais para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter* e *Serratia* spp. demonstra a eficácia da classe para o tratamento de infecções urinárias complicadas. Apesar de apresentar ação *in vitro* contra *Enterobacter*, não deve ser usada clinicamente para infecções por essa bactéria.

A ceftazidima, assim como a cefoperazona, é usada para infecções sérias de *P. aeruginosa*. Comumente é uma das drogas recomendadas para a terapia empírica da neutropenia febril,

tanto isoladamente como com efeito sinérgico associado ao uso de aminoglicosídeos. Além disso, é utilizada para agudizações de infecções respiratórias.

A ceftriaxona é a droga de escolha para diversos patógenos causadores de pneumonias e meningites; sendo, portanto, uma droga essencial no tratamento dessas infecções. A ceftriaxona intramuscular é altamente efetiva contra *N. gonorrhoeae* sendo a droga de escolha em infecções sexualmente transmissíveis e também para profilaxia nas vítimas de violência sexual. Apesar de ser claramente inferior à penicilina G benzatina, a ceftriaxona também pode ser utilizada em pacientes alérgicos à penicilina no tratamento da sífilis. A ceftriaxona é considerada uma alternativa terapêutica para a febre tifoide. Uma única dose de ceftriaxona é altamente efetiva para erradicar *N. Meningitidis*.

As cefalosporinas de terceira geração têm-se provado como efetivas para tratamento da infecção por *Salmonella*, abscessos cerebrais provocados por bacilos gram-negativos e endocardites causadas por cocobacilos gram-negativos.

CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO

A quarta geração das cefalosporinas possui o mais amplo espectro de todas as cefalosporinas. Essas moléculas são polares, podendo, facilmente, atravessar a membrana de bacilos gram-negativos. Elas também são susceptíveis à inativação por B-lactamases AmpC, assim como as cefalosporinas de terceira geração. Contudo, algumas Enterobacteriaceae resistentes a cefalosporinas de terceira geração são vulneráveis às drogas de quarta geração. Apenas dois agentes de quarta geração foram desenvolvidos até agora. Cefepima possui uma longa vida ligeiramente maior que a ceftazidima e é administrada duas vezes ao dia, embora doses de 8 horas sejam recomendadas para *P. aeruginosa*.

Portanto, esses potentes antibióticos possuem as melhores características de várias cefalosporinas de terceira geração, com atividade contra pseudomonas e estafilococos, além de boa ação contra germes gram-negativos que causam infecções mais graves.

FARMACOCINÉTICA

A cefepima tem a recomendação de ser utilizada duas vezes ao dia, apesar de a posologia a cada 8 horas ser aceita para infecções graves. Possui uma meia-vida um pouco maior, em relação à ceftazidima, que é de, aproximadamente, 2 horas. Sua excreção é 100% renal e deve ser usada com parcimônia em pacientes com insuficiência renal. Só é encontrada na forma intravenosa. Cefpiroma possui farmacocinética bastante similar à cefepima.

USO CLÍNICO

Cefepima, a droga mais comumente utilizada da classe, é mais resistente à hidrólise B-lactamase cromossomal, como as produzidas por *Enterobacter*. Contudo, como as de terceira geração, elas são hidrolisadas B-lactamases de espectro estendido. Cefepima é indicada para infecções por *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *S. pneumoniae* e é altamente ativa contra *Haemophilus* e *Neisseria* sp. Ela penetra no fluido cerebrospinal e, assim como a maioria das cefalosporinas, é excretada pelos rins.

Cefepima é recomendada, assim como a ceftazidima, no tratamento em monoterapia ou em combinação com aminoglicosídeo para neutropenia febril. Podem ser usadas em PACs se houver suspeita de *P. aeruginosa*. Porém, sua atividade é mais requisitada em infecções nosocomiais por *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* spp. e outras infecções por gram-negativos mais graves, em que a atividade de ESBL é mais pronunciada.

Esses dois agentes possuem excelente atividade contra *S. aureus* para pneumonia susceptíveis à meticilina (MSSA) e estreptococos. São efetivas em muitas infecções graves por gram-negativos como bacteremia, pneumonia, infecções de pele e tecidos moles, infecções de articulações protéticas e infecções urinárias complicadas. Apesar de sua excelente e vasta ação, não são bons agentes para infecções por anaeróbios. Devido ao seu excelente espectro, as cefalosporinas de quarta geração podem ser usadas como substitutos das cefalosporinas de terceira geração, como acontece em muitos hospitais.

CEFALOSPORINAS DE QUINTA GERAÇÃO

As cefalosporinas de 5ª geração, também chamadas de cefalosporinas ativas contra MRSA, é uma classe nova de antibióticos e possui apenas dois representantes clinicamente disponíveis atualmente: ceftarolina e a ceftobiprole. Sua ação de destaque é, de fato, a ação contra MRSA, mas apresenta alguma atividade contra enterococos e germes gram-negativos, apesar de não serem úteis contra cepas produtoras de β -lactamases de espectro estendido. Apresentam excelente ação contra pneumococos, o que explica seu uso vasto em pneumonias. Outro ponto que merece destaque é a perda da atividade pseudomônica em relação a cefalosporinas anteriores. Por serem drogas novas, alguns de seus efeitos clínicos e indicações ainda estão por serem estabelecidos.

FARMACOCINÉTICA

As cefalosporinas de 5ª geração são encontradas somente em fórmulas injetáveis atualmente. Cerca de 80% da excreção dessas drogas é renal, e ambas possuem meia-vida entre 2-3 horas. Nas doses habituais, atingem níveis séricos entre 20-30 µg/mL. Não penetram no líquido cerebrospinal, não havendo indicações para seu uso em meningites e outras infecções do SNC.

USO CLÍNICO

Possuem atividade bem superior contra pneumococos se comparados às cefalosporinas de terceira geração. Além disso, possuem atividade contra bactérias anaeróbias gram-positivas, mas não para anaeróbias gram-negativas. Ademais, a ceftarolina parece apresentar uma atividade sinérgica com a daptomicina, potencializando sua ação contra germes MRSA que não são vulneráveis a esta droga.

Apresentam atividade semelhante à vancomicina em infecções de pele por MRSA, podendo, até mesmo, apresentar atividade superior em algumas cepas. A sua ampla ação contra pneumococos e outros germes, como a *Moraxella catarrhalis* e *H. influenzae*, reflete boa eficácia em pneumonias nosocomiais e da comunidade, o que não é visto em pneumonias associadas à ventilação mecânica.

Ceftarolina é uma nova cefalosporina que possui atividade expandida contra cocos aeróbicos gram-positivos. Essa droga possui capacidade aumentada de se ligar à PBP dos estafilococcus resistentes à meticilina. A ceftarolina possui excelente atividade contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina e algumas cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina e de *E. fae*

O ceftobiprole também possui alguma atividade contra *P. aeruginosa* semelhante a algumas cefalosporinas de 3ª geração, porém sua necessidade de doses altas para essa ação faz que seu uso não seja amplamente recomendado para esse fim. No futuro, essas drogas podem ser úteis a pacientes com infecções enterocócicas e que possuem alergia à penicilina.

TOXICIDADE DAS CEFALOSPORINAS

O grupo das cefalosporinas é reconhecido pelo perfil de segurança relativamente favorável. Reações de hipersensibilidade como exantema, urticária ou anafilaxia são raras. A frequência de alergia Ig-E cruzada com as penicilinas é cerca de 5-10%. Logo, pacientes como história prévia de hipersensibilidade grave às penicilinas não podem utilizar-se das

cefalosporinas. A alergia cruzada com as penicilinas ocorre, especialmente, nas cefalosporinas de primeira geração.

Ademais, pode ser observado, apesar de raro, neutropenia reversível, trombocitose, hemólise, diarreia e alteração das provas de função hepática.

Cefotetana e cefoperazona podem cursar com hipoprotrombinemia. Quando associados ao álcool, podem gerar reação similar ao dissulfiram.

Ceftriaxona teve associação com a síndrome da bile espessa e a colelitíase, devido à precipitação do fármaco ao ultrapassar sua solubilidade na bile. O risco é aumentado quando se faz uso diário superior a 2 g.

Cefepima, em altas doses, aparenta ter efeitos neurotóxicos e nefrotóxicos.

2.3 CARBAPENÉNS

INTRODUÇÃO

Os carbapenéns são derivados da tienamicina, um antibiótico produzido pelo organismo *Streptomyces cattleya* e estão estruturalmente associados aos antibióticos β -lactâmicos. Esses antibióticos têm espectro de ação mais amplo do que a maioria dos outros antibióticos β -lactâmicos; sendo, muitas vezes, a última linha de defesa contra microorganismos. O ertapeném, o imipeném e o meropeném são os carbapenéns disponíveis comercialmente, sendo todos amplamente ativos contra a maioria dos gram-positivos e gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos.

MECANISMO DE AÇÃO

O amplo espectro de ação dos carbapenéns é explicado por três propriedades; primeiro, essas moléculas são bastante pequenas e possuem características de carga que lhes permitem usar porinas especiais nas membranas de bactérias gram-negativas para obter acesso às proteínas de ligação da penicilina (PBPs). Em segundo lugar, as estruturas dos carbapenéns tornam-se resistentes à clivagem pela maioria das β -lactamases, incluindo as da classe A de espectro estendido (ESBLs) e β -lactamases de classe C (AmpCs). Em terceiro lugar, os carbapenéns possuem afinidade por PBPs de diferentes tipos de bactérias.

Assim, os carbapenéns inibem a síntese da parede celular, ligando-se, covalentemente, às PBPs na membrana citoplasmática, interrompendo a síntese do peptidoglicano que forma a parede celular bacteriana, o que provoca a morte dos microrganismos sensíveis. Eles atravessam a membrana externa de bactérias gram-negativas por meio de proteínas da membrana externa específicas (OMPs) para alcançar o espaço periplásmico. Embora existam variações dependendo do agente específico, eles se ligam preferencialmente às PBPs 1a, 1b, 2 e 4 e, em menor grau, o PBP3, que é o alvo primário das aminopenicilinas e das cefalosporinas. Essa baixa afinidade com PBP3 é considerada responsável pela formação de formas de esfera sem a produção de filamentos longos, ocasionando, assim, a lise bacteriana.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência bacteriana ocorre quando a bactéria supera os aspectos vantajosos desses antibióticos. A resistência aos carbapenéns é mediada por um ou uma combinação dos seguintes mecanismos: (1) produção de β -lactamase que hidrolisa carbapeném; (2) diminuição da permeabilidade devido à alteração da expressão de certas proteínas da membrana externa; (3) efluxo de fármaco através da membrana externa; (4) produção de PBPs de baixa afinidade (exemplos: PBP 2a em estafilococos resistentes à oxacilina e PBP 5 em *Enterococcus faecium*), que é mais relevante em bactérias gram-positivas. Em bactérias gram-negativas, embora um único mecanismo possa não ser suficiente para causar um grau de resistência clinicamente relevante, a resistência franca ocorre por meio de uma interação, envolvendo produção de β -lactamase, permeabilidade prejudicada e efluxo melhorado.

Algumas bactérias têm capacidade adquirida de produzir β -lactamases extremamente poderosas, capazes de clivar carbapenéns. KPC- β -lactamases (KPC-2 para KPC-13, classe molecular A) exibem atividade contra um amplo espectro de β -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenéns. Em particular, as carbapenemases do tipo KPC são um importante determinante da resistência a esses fármacos em bactérias gram-negativas em todo o mundo, principalmente em *Klebsiell*

Existe uma classe de enzimas (classe molecular B), as metalo- β -lactamases (M β LS), que, apesar de sua significativa diversidade de sequências de aminoácidos, compartilham três propriedades funcionais distintas: (i) capacidade de hidrolisar carbapenéns, (ii) resistência a inibidores baseados em mecanismo e (iii) susceptibilidade para agentes quelantes, como o EDTA. A última propriedade resulta do seu mecanismo único de hidrólise, em que os cátions divalentes, mais comumente o zinco, são essenciais para o ataque nucleofílico do anel de β -

lactâmico; assim, os carbapenéns são prontamente hidrolisados. Além dessas, várias β -lactamases da classe molecular A e D também hidrolisam carbapenéns, sendo essa última, frequentemente, encontradas em *Acinetobacter baumannii* e emergentes nas c

Pseudomonas aeruginosa RESISTENTE AOS CARBAPENÉNS

A maioria das cepas de *pseudomonas* adquiriu mutações que as tornaram resistentes aos carbapenéns. Essa resistência se deve à produção de metalo- β -lactamase, que cliva o anel β -lactâmico, impedindo a ação dos carbapenéns; à diminuição/ausência da produção da porina na membrana externa usada pelos carbapenéns para ter acesso ao periplasma; e/ ou à hiperexpressão de bombas de efluxo, impedindo, respectivamente, a entrada e a permanência dos carbapenéns no espaço periplasmático.

Enterobacteriaceae RESISTENTE AOS CARBAPENÉNS

A incidência crescente de enterobacteriaceae, resistente à carbapeném, tornou-se um problema significativo em termos de saúde pública devido à sua rápida disseminação em todo o mundo.

Uma importante bactéria que vem desenvolvendo resistência aos carbapenéns é a *klebsiella pneumoniae*, cujos mecanismos de resistência principais são superprodução de β -lactamases AmpC ou ESBL, diminuição da penetração pela porina, e a produção de carbapenemases. As carbapenemases clinicamente mais importantes em Enterobacteriaceae são as enzimas

Outra bactéria, a *enterococcus faecium* resistente à oxacilina, desenvolve resistência aos carbapenéns porque produzem PBPs alteradas que não se ligam a esses fármacos.

FARMACOCINÉTICA

Os carbapenéns são tipicamente administrados por via intravenosa, mas o ertapeném e o imipeném também podem ser administrados por via intramuscular. Atualmente, não existem carbapenéns orais disponíveis. É importante lembrar que o ertapenem quando administrado por via intramuscular é irritante, por esse motivo pode ser diluído em lidoica 1%.

Os carbapenéns penetram adequadamente nos tecidos e líquidos corporais, inclusive no líquido cefalorraquidiano. Todos sofrem extensa eliminação renal e, portanto, requerem ajuste de dose em pacientes com função renal reduzida, mas não em pacientes com insuficiência hepática.

O meropeném é removido por hemodiálise. Entre 25% e 50% de imipeném e meropeném são removidos durante hemofiltração venovenosa contínua.

Imipeném e meropeném são farmacologicamente similares. Uma infusão de 30 a 60 minutos de 500 mg de qualquer desses agentes em pessoas saudáveis produz concentrações séricas médias de soro de aproximadamente 25 µg/mL e áreas sob a curva de concentração plasmática (AUC) de 30 a 45 µg·h / mL. Uma do

A meia-vida plasmática é de 1 hora para o imipeném, meropeném e o doripeném e 4 horas para ertapeném. A meia-vida mais longa de ertapeném é devido à ligação protéica extensa (>90%) em comparação com imipeném (20%), meropeném (2%) e doripeném (8%) e permite uma dosagem diária. O Imipeném geralmente é administrado a cada 6 horas, o meropeném e o doripeném são administrados a cada 8 horas.

O Imipeném é rapidamente hidrolisado nos rins pela desidropeptidase I encontrada na borda em escova do túbulo renal proximal. Como resultado, é administrado em combinação com a cilastatina, um inibidor dessa enzima. Desenvolveram uma preparação que contém quantidades iguais de imipeném e cilastatina. Depois da administração intravenosa de 500 mg de imipeném (com cilastatina), as concentrações plasmáticas máximas médias são de 33 µg/mL. Quando é administrado junto com a cilastatina, aproximadamente, 70% do imipeném administrado são recuperados na urina em forma do fármaco ativo. Os outros carbapenéns não são hidrolisados pela desidropeptidase I, não necessitando de associação com a cilastatina.

USO CLÍNICO

Os carbapenéns exibem atividades de amplo espectro que abrangem bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbias e, portanto, são úteis para o tratamento de uma grande variedade de infecções moderadas a graves, sendo droga de escolha em infecções por microrganismos multirresistentes, incluindo bacteremia, pneumonia adquirida no hospital, infecções intra-abdominais, infecções complicadas do trato urinário, infecções nos tecidos ósseos e moles e infecções obstétricas e ginecológicas.

Os carbapenéns são geralmente ativos contra os microrganismos resistentes à cefalosporina. São ativos com numerosas cepas de pneumococos não sensíveis à penicilina e são altamente ativos no tratamento de infecções por enterobacteriaceae que produzem β-lactamases ESBLs e AmpC, mas não aqueles que produzem β-lactamases KPC. As cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases, assim como MRSA e *Legionella*, são altamente resistentes a todos os carbapenemos, mesmo em altas concentrações. *Enterococcus*

faecalis é tipicamente susceptível ao imipeném, porém é mais resistente aos outros carbapenéns. *Listeria*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* são susceptíveis aos carbapenéns. Nenhum dos carbapenéns é ativo contra *E. faecium*.

Imipeném e meropeném são terapêuticamente equivalentes e intercambiáveis na maioria das situações clínicas, sendo o imipeném um pouco mais ativo contra os organismos gram-positivos do que o meropeném (especialmente *E. faecalis*), sendo esses dois últimos ligeiramente mais ativos contra organismos gram-negativos do que imipeném.

Meropeném é o único carbapeném aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de meningite bacteriana.

O imipeném-cilastatina é eficaz no tratamento de uma ampla variedade de infecções, inclusive infecções do trato urinário e das vias respiratórias inferiores, infecções intra-abdominais e ginecológicas e infecções da pele, dos tecidos moles, dos ossos e das articulações. Essa combinação parece ser particularmente útil para tratar infecções causadas por bactérias hospitalares resistentes às cefalosporinas, inclusive *Citrobacter freundii*.

TOXICIDADE

O uso de carbapenéns é associado a vários eventos adversos, incluindo náuseas e vômitos, diarreia, exantema e febre por droga. Uma complicação mais preocupante são as convulsões as quais são mais comuns com imipeném (1% a 2%) do que ertapeném, meropeném e doripeném (0,1% a 0,3%). Pacientes com doença prévia do sistema nervoso central e com insuficiência renal têm maior risco dessas complicações e não devem tomar esses fármacos.

É importante lembrar que pacientes alérgicos às penicilinas também podem ser alérgicos aos carbapenéns, devendo-se ter cuidado ao usar esses fármacos com esses pacientes.

2.4 MONOBACTÂMICOS

INTRODUÇÃO

Os monobactâmicos são compostos β -lactâmicos isolados da *Chromobacterium violaceum*. Tratam-se de compostos monocíclicos caracterizados pela presença de uma porção de ácido 2-oxoazetidina-1-sulfônico.

Muitos dos mais novos antibióticos β -lactâmicos têm espectro de atividade extremamente ampla, mas os monobactâmicos vão contra essa tendência. O aztreonam é o único monobactâmico comercialmente disponível, age com um limitado espectro de ação: destrói bactérias gram-negativas aeróbicas e é disponível apenas para uso parenteral.

MECANISMO DE AÇÃO

O Aztreonam interage com as proteínas de ligação da penicilina (PBPs) dos microrganismos sensíveis e induz a formação de longas estruturas bacterianas filamentosas.

Esse fármaco penetra prontamente na membrana externa de bactérias gram-negativas. É resistente à hidrólise por todas as β -lactamases da classe B e a maioria das lactamases da classe A e D, sendo resistentes à maioria das bactérias gram-negativas, inclusive metalo- β -lactamases, mas é hidrolisado por β -lactamases KPC, ESBLs e também β -lactamases AmpC quando são produzidos em grandes quantidades.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

A resistência ao aztreonam ocorre em algumas Enterobacteriaceae e *P. aeruginosa*, geralmente resultantes de mudanças na permeabilidade da membrana externa dessas bactérias ou destruição por β -lactamases.

FARMACOCINÉTICA

O aztreonam é administrado por via intramuscular ou intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas desse fármaco atingem, em média, quase 50 $\mu\text{g/mL}$ depois de uma dose intramuscular de 1 g. A meia-vida de eliminação é de 1,7 horas, e a maior parte do fármaco é eliminada em sua forma inalterada na urina. A meia-vida aumenta para aproximadamente 6 horas em pacientes anéfricos. Não é absorvido pelo trato gastrointestinal. Tem boa penetração no líquido cefalorraquidiano.

O aztreonam é 56% ligado às proteínas e distribui-se bem em tecidos e fluidos em todo o corpo. A concentração média de líquido cefalorraquidiano na presença de meninges inflamadas após uma única dose de 2 g é de 2 a 3 $\mu\text{g/mL}$. Podem ser alcançadas concentrações mais elevadas após múltiplas doses.

O excretado, por via renal, é recuperado inalterado em 60% a 65%. A taxa de depuração sérica do aztreonam é linearmente relacionada à taxa de depuração urinária da creatinina. O

aztreonam é eliminado por hemofiltração venovenosa contínua, hemodiálise e diálise peritoneal. A hemodiálise padrão remove cerca de metade de uma dose de 1 g administrada imediatamente antes da diálise.

O ajuste da dose não é necessário em pacientes com doença hepática crônica se a função renal não for prejudicada.

USO CLÍNICO

O aztreonam possui um amplo espectro de atividade contra bastonetes gram-negativos aeróbios, mas não tem atividade contra bactérias gram-positivas ou anaeróbias. É particularmente usado em pacientes com grave alergia à penicilina que se encontram com infecção por microrganismo gram-negativo resistente, pois não tem alergia cruzada com penicilinas. Entretanto, microrganismos com β -lactamase AmpC e de espectro ampliado são resistentes a essa droga.

Apresenta semelhanças estruturais com a ceftazidima; por conseguinte, seu espectro contra microrganismos gram-negativos assemelha-se ao das cefalosporinas de terceira geração.

Tem excelente atividade contra as Enterobacteriaceae, assim como contra *P.aeruginosa*. Esse antibiótico também é muito ativo in vitro contra *H. influenzae* e gonococos. Entretanto, a maioria das cepas *B. cepacia*, *S. maltophilia* e *A. baumannii* são resistentes.

Em pacientes com história de anafilaxia à penicilina, o aztreonam pode ser usado para o tratamento de infecções graves, como pneumonia, meningite e sepse causadas por patógenos gram-negativos sensíveis. Pode ser utilizado nas infecções e em exacerbações respiratórias orais ou preventivas em pacientes com fibrose cística, que são comumente colonizados com *P.aeruginosa*.

TOXICIDADE

Uma das principais vantagens do aztreonam é seu perfil de segurança. Ele não se associa com nefrotoxicidade e pode ser visto como uma alternativa poupadora de rim aos aminoglicosídeos, visto que ambos os agentes têm atividade contra bactérias gram-negativas aeróbicas. É interessante assinalar que os pacientes alérgicos às penicilinas e às cefalosporinas costumam tolerar o aztreonam sem qualquer reação, com exceção da ceftazidima, com a qual possui considerável semelhança estrutural.

Em certas ocasiões, ocorrem exantemas cutâneos (menos de 2%) e elevações dos níveis séricos das aminotransferases durante a administração do aztreonam, porém a ocorrência de

toxicidade significativa é incomum. A diarreia, a náusea, o vômito e a erupção cutânea podem ocorrer em cerca de 1%.

Questões

01. O principal mecanismo de resistência dos beta-lactâmicos ocorre através de:
- Mudança de PBP
 - Produção de beta-lactamase
 - Produção de porinas
 - Produção de bomba-efluxo
 - Mudança na fração ribossomo
02. Sobre o mecanismo de ação dos betalactâmicos, marque a alternativa correta:
- Agem inibindo o citocromo P450 da mitocôndria
 - Agem inibindo a subunidade 50S do ribossomo
 - Agem inibindo a DNA girase
 - Agem inibindo as porinas de superfície
 - Agem na parede celular, nas PBP
03. Sobre mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos, qual desses não é um mecanismo encontrado:
- Inativação pelas beta-lactamases
 - Penetração reduzida
 - Bomba de efluxo
 - Alteração do sítio de ligação às PBPs
 - Modificação do plasmídeo bacteriano
04. Qual penicilina possui ação em sistema nervoso central?
- Penicilina G benzina
 - Penicilina G procaína

- c. Penicilina G cristalina
- d. Penicilina V oral
- e. Penicilina G oral

05. Qual das seguintes opções é a principal escolha terapêutica para sífilis:

- a. Azitromicina
- b. Penicilina G benzatina
- c. Meropenem
- d. Cefalexina
- e. Amoxicilina

06. Diversos microorganismos desenvolveram resistência aos beta-lactâmicos com produção de beta-lactamases, porém, a indústria farmacêutica desenvolveu mecanismos para driblar essa resistência, sendo:

- a. Associação com azitromicina
- b. Aumento do tempo de infusão da droga
- c. Aumento da dose administrada
- d. Diluição em compostos ácidos
- e. Associação com inibidores de beta-lactamases

07. Com relação às cefalosporinas qual o item correto:

- a. As cefalosporinas de primeira geração possuem boa cobertura para gram-negativos.
- b. As cefalosporinas de quarta geração ampliam o espectro para *Pseudomonas aeruginosa*.
- c. As cefalosporinas de quinta geração não possuem ação contra gram-positivas.
- d. Com o passar das gerações, há aumento da cobertura para gram-positivos.
- e. e. As cefalosporinas de primeira geração possuem atividade contra enterococos.

08. Os carbapenêmicos possuem ação contra:

- a. Somente gram-negativos.
- b. Somente gram-positivos.

- c. Gram-positivos e gram-negativos, mas não anaeróbios.
- d. Gram-negativos, gram-positivos e anaeróbios.
- e. Gram-negativos e anaeróbios.

09. Qual a complicação mais preocupante do imipenem (carbapenêmico):

- a. Convulsão
- b. Pancitopenia
- c. Alargamento de intervalo QT
- d. Miocardite
- e. Rompimento do tendão de Aquiles

QUINOLONAS

INTRODUÇÃO

Quinolonas são antibióticos formados por uma molécula de ácido carboxílico na posição 3 do anel primário. O ácido nalidíxico, isolado como subproduto da cloroquina, foi a primeira quinolona disponibilizada para o tratamento das infecções do trato urinário. A introdução das Quinolonas fluoradas (ciprofloxacino e norfloxacino) foi um grande avanço terapêutico. Esses fármacos têm uma ampla variedade de tratamento antimicrobiano, porém, em virtude dos efeitos colaterais descobertos pós-comercialização (fototoxicidade, cardiotoxicidade e hepatotoxicidade), diversos foram retirados de circulação (esparfloxacino, gatifloxacino, clinafloxacino). Novas quinolonas foram surgindo de acordo com a deleção de resistência, aumentando, cada vez mais, o espectro de ação; com isso, houve a necessidade de classificar em gerações. Após cada geração, há um maior espectro de ação, sendo esta em número de quatro. Esse sistema de classificação foi introduzido em 1997, mostrando-se eficaz em associar os diferentes membros dessa classe de antibióticos.

MECANISMO DE AÇÃO

O grupo carboxila na posição 3 e o grupo cetona na posição 4 são considerados essenciais para a atividade das quinolonas. Por meio dessas duas estruturas, serão estabelecidas pontes de hidrogênio com as bases da cadeia simples do DNA bacteriano, que interfere na ação da DNA girase ou da topoisomerase IV, impedindo a replicação, trans-crição, reparação e recombinação do DNA bacteriano e induzindo a morte celular. As quinolonas destroem a célula bacteriana por dois mecanismos: o primeiro seria a falha na ação dessas enzimas que irá originar diversos erros em vários processos nucleares, como na replicação de DNA bacteriano, o que compromete a sobrevivência celular; o segundo seria que o complexo enzima-DNA alterado tem a capacidade de fragmentar todo o genoma bacteriano. Assim, as quinolonas transformam a DNA girase e a topoisomerase IV em toxinas celulares.

CLASSIFICAÇÃO DAS QUINOLONAS

PRIMEIRA GERAÇÃO

O ácido nalidíxico foi modificado, dando origem às quinolonas de primeira geração: ácido oxolínico, cinoxacina, ácido piromídico, ácido piperimídico e flumequina. Sendo esta, a

primeira quinolona a receber um átomo de flúor em sua estrutura, o que deu indícios de que a atividade contra bactérias gram-positivas poderia ser melhorada, além de mostrar que a atividade antibacteriana aumentou cem vezes em relação às quinolonas anteriores. Essa geração mostrou-se eficaz contra bactérias gram-negativas aeróbias (como *Pseudomonas*), porém tendo fraca atividade nas demais. Seu uso foi descontinuado pela enorme gama de efeitos colaterais que acarretavam, além de terem sido produzidas melhores.

SEGUNDA GERAÇÃO

Uma excelente inovação surgiu pela conjugação do átomo de flúor na posição 6 da flumequina com o anel piperazídico na posição 7, resultando no norfloxacino. O norfloxacino mostrou um espectro de ação mais ampliado, sendo ativo contra gram- -negativos e gram-positivos, porém ainda não sendo adequado para uso sistêmico. O norfloxacino é usado para infecção do trato urinário, começando o escalonamento, mas, também, para gonorreia, prostatites, febre tifoide e como segunda linha para tuberculose pulmonar.

TERCEIRA GERAÇÃO

Essas quinolonas possuem uma complexidade estrutural muito maior, com melhorias em nível da atividade antimicrobiana. Seu espectro já engloba *Streptococcus pneumoniae*, além de administração diária de dose única, o que é muito vantajoso.

A levofloxacina é a forma ativa da mistura racêmica advinda da ofloxacina, desviando a luz polarizada para a esquerda. É duas vezes mais ativa que a ofloxacina contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. A levofloxacina é uma quinolona pulmonar, ou seja, ela é utilizada no tratamento de infecções no trato respiratório (bronquite crônica, sinusite bacteriana aguda, pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial), pegando *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *S. Aureus*. É útil também em infecções na pele e infecções geniturinárias.

QUARTA GERAÇÃO

Toda essa geração possui atividade contra organismos anaeróbios. Com essa geração, ocorre uma melhor atividade contra gram-positivos, mantendo-se inalterada a atividade contra gram-negativos em relação aos da segunda geração.

A moxifloxacina, a gatifloxacina e a gemifloxacina são fluoroquinolonas que são, clinicamente equivalentes e com propriedades farmacocinéticas muito semelhantes. A estrutura dessas fluoroquinolonas conduz menor fotossensibilidade, contém uma maior atividade contra organismos anaeróbios e gram-positivos, destacando o fato de serem ativos contra organismos suscetíveis à penicilina e contra estirpes de *S. Pneumoniae* resistentes à penicilina. Porém, contra meticilina, por não atingirem concentrações sanguíneas suficientes, não têm atividade contra estirpes sensíveis. Quanto à diferença entre si, observam-se as aplicações clínicas e a suscetibilidade à resistência. Nota-se que são mais potentes que a levofloxacina, mas menos eficazes que a ciprofloxacina contra gram-negativos, como *P. aeruginosa*. Porém, observam-se melhores resultados contra *S. aureus* em relação a ciprofloxacina. Em relação aos microrganismos anaeróbios, as de quarta geração gatifloxacina e moxifloxacina são mais eficazes que as demais.

As fluoroquinolonas são bastante utilizadas na terapêutica oftalmológica, como conjuntivite, úlcera de córnea e endofalmite. Sendo muito utilizadas a ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina, norfloxacina, esta com menor atividade antimicrobiana.

As quinolonas de terceira e quarta geração são úteis nas pneumonias adquiridas na comunidade, sinusite aguda, bronquite crônica, uma vez que abrangem *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*.

A moxifloxacina apresenta risco de cardiotoxicidade, com prolongamento do intervalo QT.

USO CLÍNICO

Infecções do trato urinário

As fluoroquinolonas são bastante potentes, com um espectro de atividade antibacteriano bem amplo. O norfloxacino foi muito usado, todavia o ciprofloxacino vem substituindo seu uso.

Doenças sexualmente transmissíveis

Cuidado: são contraindicadas na gravidez. Não possuem atividade contra *Treponema pallidum*, mas demonstram contra *C. Trachomatis* e *H. Ducreyi*. O uso na uretrite/cervicite, por clâmídia, do ofloxacino no esquema de sete dias, é uma alternativa ao tratamento de sete dias com doxiciclina ou dose única de azitromicina. Muito eficaz, também, é o tratamento de

N. Gonorrhoeae com dose única de ofloxacino ou ciprofloxacino, sendo esta com menos resistência. No cancroide, precisa ser administrado por três dias de ciprofloxacino para completar o tratamento.

Infeções gastrintestinais e abdominais

A Shigelose pode ser tratada com norfloxacin, ciprofloxacina ou ofloxacin administradas por cinco dias. Na diarreia do viajante (*E. coli* enterotoxigênica), as glicopeptídeos são úteis. Deve-se observar que a ciprofloxacina e a ofloxacin são menos eficazes contra peritonite em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial. O tratamento da febre tifoide causada por *S. typhi* pode ser realizado com ciprofloxacino e ofloxacin.

Infeções do trato respiratório

As fluoroquinolonas mais recentes, como gemifloxacino e moxifloxacino, têm atividade contra *S. pneumoniae*. Elas também são úteis *H. Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *M. Pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. Pneumophil*. Assim como eliminar *Moraxella catarrhalis* e *H. Influenzae* do escarro e tratar exacerbações leves e moderadas em pacientes com fibrose cística, acometidos por *P. aeruginosa*.

Infeções dos ossos, das articulações e dos tecidos moles

No tratamento da osteomielite crônica, a administração necessita ser prolongada (semanas a meses). As infecções ósseas e articulares podem precisar de 4-6 semanas de fluoroquinolonas, em virtude de sua administração oral. As doses devem ser diminuídas em caso de paciente com disfunção renal. Nas infecções de pés diabéticos, as fluoroquinolonas associadas com algum antibiótico que tenha atividade antianaeróbica constituem uma escolha razoável, uma vez que aqui se tem uma combinação de bactérias.

Questões

1. Qual a geração da levofloxacino?
 - a. Primeira
 - b. Segunda
 - c. Terceira
 - d. Quarta
 - e. Quinta

2. Qual o mecanismo de ação das quinolonas?
 - a. Inibição de PBP
 - b. Inibição da subunidade 50s do ribossomo
 - c. Inibição da DNA girase
 - d. Inibição do citocromo P450
 - e. Inibição da formação da parede bacteriana

3. Qual a principal cobertura das quinolonas?
 - a. Somente gram-negativos.
 - b. Somente gram-positivos.
 - c. Gram-positivos e gram-negativos, mas não anaeróbios.
 - d. Gram-negativos, gram-positivos, anaeróbios e atípicos.
 - e. Gram-negativos e anaeróbios.

4. Qual a complicação mais preocupante das quinolonas
 - a. Convulsão
 - b. Pancitopenia
 - c. Alargamento de intervalo QT
 - d. Miocardite
 - e. Rompimento do tendão de Aquiles

5. Qual as quinolonas a seguir não possui indicação para infecções sistêmicas:
 - a. Norfloxacino
 - b. Gatifloxacino
 - c. Ciprofloxacino
 - d. Levofloxacino
 - e. Oxfloxacino

6. Sobre as quinolonas responda:
 - a. As quinolonas de terceira geração são as chamadas quinolonas respiratório.
 - b. As quinolonas não são contra-indicadas na gestação.

- c. As quinolonas possuem atividade contra *Treponema pallidum*, sendo uma opção para sífilis.
- d. Não são uma opção de cobertura para diarreia do viajante.
- e. Não possuem cobertura para osso, pele e partes moles

AMINOGLICOSÍDEOS

INTRODUÇÃO

É uma classe de antibióticos formados por açúcares e grupamentos amino, além de apresentar um grupamento químico denominado aminociclitol (vide no item de química) em sua estrutura molecular. São bastante ativos contra os bacilos gram-negativos, porém apresentam elevadas nefrotoxicidade e ototoxicidade, além de alguns casos relatarem o acometimento do sistema nervoso periférico. A estreptomicina foi o primeiro representante dessa classe, descoberta por Sacks e Waksman em 1944, a partir do isolamento do *Streptomyces 96licope*. Além disso, foi o segundo antibiótico descoberto com ação sistêmica, que iniciou o tratamento para a tuberculose.

Outros antibióticos naturais, como a neomicina e a tobramicina, foram descobertos, também, por meio do isolamento de culturas de bactérias do gênero *Streptomyces*. Enquanto a gentamicina foi obtida do isolamento de culturas de um fungo do gênero *Microspora*.

A amicacina é o fármaco mais recente dessa classe, constituído por meio de modificações laboratoriais dos aminoglicosídeos naturais, considerado um representante semissintético. Outros integrantes são a netilmicina, a aminosidina (paromomicina) e a frameticina (soframicina).

MECANISMO DE AÇÃO

Todos os fármacos dos aminoglicosídeos agem da mesma forma. São antibióticos primariamente bactericidas, mas também apresentam efeito bacteriostático. Esses fármacos apresentam estruturas químicas longas e complexas, motivo pelo qual necessitam de um transporte ativo para a sua penetração nas bactérias, sendo uma etapa extremamente necessária, além de depender de energia e de oxigênio. A passagem para o meio intracelular ocorre com a associação do transporte ativo e da diferença de potencial elétrico entre o fármaco (carga positiva) e o meio intracelular (carga negativa).

No interior da célula, os aminoglicosídeos agem ligando-se, de maneira irreversível, à subunidade ribossômica 30S, alterando a estrutura da organela e seu funcionamento. O resultado disso é a formação de proteínas anormais no momento da codificação do RNA

mensageiro, que formará estruturas defeituosas essenciais para a célula, comprometendo a sobrevivência da bactéria. Além desse mecanismo, que explica o efeito bactericida desses fármacos, existe outro mecanismo de efeito bacteriostático, que ocorre por meio da interação dos aminoglicosídeos aos vários pontos de ligação no ribossomo, inibindo a síntese de proteínas, pois ocorrem interferências na ligação do RNA mensageiro com o ribossomo.

É importante frisar que o efeito bacteriostático é mais observado com a estreptomicina, enquanto a ação bactericida é mais proeminente com os demais antibióticos do grupo. Ademais, esses mecanismos de ação apresentam efeitos sinérgicos quando em uso concomitante dos antibióticos inibidores da síntese de parede celular, como os glicopeptídeos e os beta-lactâmicos. Porém, o tempo de ação antibacteriana dos aminoglicosídeos varia entre as diversas espécies de bactérias devido a suas estruturas e a mecanismos de resistência aos fármacos.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

As bactérias detêm uma variedade de mecanismos intrínsecos e adquiridos que limitam a ação dos aminoglicosídeos. A resistência intrínseca de uma bactéria decorre de propriedades existentes desde seu surgimento, por exemplo, a parede celular bacteriana apresenta, naturalmente, uma baixa permeabilidade para alguns antibióticos, os quais limitam sua absorção. Nesse caso, alguns medicamentos são impedidos de penetrar na bactéria, porém são mecanismos menos comuns e menos eficazes em comparação aos adquiridos.

Os mecanismos de resistência adquirida podem ser desenvolvidos por todos os microrganismos, pois variam de acordo com o tempo e o local do uso do medicamento, gerando diferentes graus de resistências. Esses mecanismos podem ter origem cromossômica ou, mais frequentemente, plasmidial. De uma maneira mais didática, foram estabelecidos três mecanismos principais, ordenados de acordo com a maior frequência de ocorrência e importância na prática clínica, que são a produção de enzimas inativadoras dos antibióticos, a mutação cromossômica no transporte ativo dos aminoglicosídeos e a mutação cromossômica no sítio receptor na subunidade ribossomal 30S.

O primeiro mecanismo depende dos genes responsáveis por sintetizarem essas enzimas inativadoras dos aminoglicosídeos, podendo ser de três grupos: acetiltransferases, glicotransferases e fosfotransferases. A produção dessas enzimas pode variar de acordo com a espécie e a cepa bacteriana, pois os genes responsáveis por esse feito são adquiridos em

plasmídios e transposons por meio da conjugação ou transposição conjugativa. Ademais, a inativação dos aminoglicosídeos é diretamente proporcional à quantidade de sítios ter- síveis à ação dessas enzimas. Diante desses fatores, evidencia-se que esse mecanismo não é, necessariamente, acompanhado de resistência cruzada entre os fármacos dessa classe. A amicacina é o fármaco menos afetado pelas enzimas inativadoras.

O segundo mecanismo depende da mutação cromossômica de estruturas ou componentes que afetam, direta ou indiretamente, o transporte ativo dos aminoglicosídeos para o interior da bactéria, impedindo a penetração e, por consequência, a ação antibacteriana. Além disso, é o principal mecanismo responsável que explica a resistência da *Pseudomonas aeruginosa*, de algumas enterobactérias e estreptococos a essa classe farmacológica.

O terceiro mecanismo faz referência à mutação cromossômica das estruturas proteicas na subunidade ribossomal 30S, incapacitando a ligação dos aminoglicosídeos ao seu sítio de ação. Esse mecanismo é mais referido nos enterococos e mais observado em relação à estreptomicina.

FARMACOCINÉTICA

Os aminoglicosídeos praticamente não são absorvidos por via oral, sendo as vias intramuscular e intravenosa ótimas opções de infusão dos fármacos. No entanto, a via intravenosa é o acesso de escolha, sendo indicada, principalmente, em pacientes com infecções de alta gravidade por bactérias gram-negativas, enfermos em estado de choque ou que apresentam manifestações hemorrágicas e em condições que impossibilitem a via intramuscular, como em casos de caquexia e queimaduras extensas. Caso a administração intravenosa seja escolhida, deve-se diluir o antibiótico em solução salina ou glicosada (50ml a 5%) e aplicada lentamente em um período de 30 a 60 minutos.

Essa classe de antibióticos exibe um efeito dependente da concentração do fármaco, ou seja, altas concentrações da substância geram um efeito antibacteriano mais potente e eficaz. Também apresenta um efeito pós-antibiótico significativo, de modo que a atividade antibacteriana perpetue, após horas da aplicação do fármaco, embora a concentração sérica esteja abaixo da concentração inibitória mínima. Essa propriedade permite que determinada quantidade de aminoglicosídeos tenha mais eficácia e, provavelmente, menor toxicidade quando administrada em maior quantidade em dose única do que em múltiplas doses menores.

A propriedade polar catiônica dos aminoglicosídeos é a responsável pela baixa concentração no espaço intracelular da maioria dos tecidos do organismo humano, excetuando as células do túbulo renal proximal por conterem um mecanismo de transporte próprio que, por consequência, concentra esse antibiótico em seu interior, situação propícia para a nefrotoxicidade (vide o item Toxicidade).

Esses fármacos difundem-se, com mais facilidade, nos espaços intersticial e vascular. Atingem ótimas concentrações no pulmão, rim, baço, fígado e linfa. Apresentam ação 99lic- pêmica suficiente nos líquidos peritoneal, pericárdico, pleural e ascítico, apesar de uma concentração inferior a 50%. Atravessam a placenta, atingindo concentrações séricas fetais em cerca de 21% a 37% das concentrações maternas, enquanto no tecido cerebral e na barreira hematoencefálica não atingem níveis terapêuticos apreciáveis. Ademais, essas substâncias apresentam baixa concentração na secreção brônquica, atingindo níveis de 20% de concentração sérica, sendo incompatíveis ao combate de infecções brônquicas. No entanto, a estreptomicina consegue atingir concentrações mais elevadas e duradouras nesses locais, pois se acumulam bem nas lesões caseosas e cavernas tuberculosas.

Os aminoglicosídeos apresentam uma meia-vida sanguínea de duas a três horas. Não sofrem metabolização, sendo eliminados, predominantemente, por via renal de maneira inalterada, enquanto apenas 2% são eliminados nas fezes e na saliva. Aproximadamente 60%, de uma única dose administrada, são excretados na urina nas primeiras 24 horas, enquanto o restante só é excretado completamente após 20 a 30 dias da última dose administrada. Podem ser removidos por meio da hemodiálise, mas são retirados de forma irregular e parcial. Portanto, devido à tamanha dependência da excreção renal, é necessário que exista ajuste das doses de infusão em pacientes com insuficiência renal de acordo com o nível de gravidade.

USO CLÍNICO

Os aminoglicosídeos de ação sistêmica, como a gentamicina, a amicacina e a tobramicina, são indicados, principalmente, no combate a infecções urinárias, pulmonares e intra-abdominais, além de apendicites, peritonites e sepse pelos bacilos gram-negativos, mais especificamente da família das enterobactérias. Pneumonias causadas pela *Pseudomonas aeruginosa* respondem bem ao uso de aminoglicosídeos, exceto a estreptomicina, associados a um antibiótico beta-lactâmico com ação antipseudomonas.

O principal uso clínico da estreptomicina é no esquema terapêutico de segunda linha para tuberculose, reservada para bacilos resistentes aos medicamentos de primeira linha em pacientes hepatopatas graves. Além disso, também é indicada no tratamento de outras infecções, como a brucelose e a tularemia. Esse fármaco, em associação com a penicilina, gera um ótimo efeito antibacteriano nos casos de endocardite por enterococos e estreptococos viridans. É verdade que, nesses casos de endocardite, a gentamicina, é o fármaco mais indicado, porém a estreptomicina ainda é útil, pois 15% dos enterococos isolados resistentes à gentamicina serão sensíveis à estreptomicina.

A tobramicina apresenta-se também na forma de solução inalante para o tratamento das pneumonias causadas por *P.aeruginosa*, que complicam a integridade respiratória de alguns pacientes com fibrose cística. Essa via de administração apresenta vantagem de exposição mais local que sistêmica, diminuindo casos de nefrotoxicidade e ototoxicidade, além da melhor comodidade para o paciente por meio da autoadministração domiciliar e melhora da função pulmonar.

Os aminoglicosídeos apresentam alguma atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas, como o *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis*. No entanto, não fazem parte do esquema terapêutico de eleição devido à sua elevada toxicidade, o que impede um tratamento mais prolongado e a sua menor ação em comparação com os 100licopeptídeos e beta-lactâmicos. Ademais, nesses casos de infecção estafilocócica não devem ser utilizados os fármacos da classe dos aminoglicosídeos isoladamente, pois a resistência se desenvolve com rapidez.

A neomicina, a soframicina e a paromomicina (aminosidina) são utilizadas em uso tópico para infecções da pele, mucosa e luz intestinal devido às suas elevadas toxicidades. A aminosidina apresenta atividade antiprotozoária, sendo utilizada por via oral no combate a infecções causadas por giárdia, *criptosporidium* e ameba, enquanto, por via parenteral, mostrou-se eficaz no combate às leishmânias (*L. donovani*, *L. chagasi* e *L. braziliensis*), sendo uma eventual alternativa para o tratamento da leishmaniose. Ademais, em fevereiro de 2013, SALAH AB et al. Publicaram um estudo no NEJM que reforça a eficácia do uso tópico da paromomicina associada à gentamicina ou da paromomicina isolada no combate às doenças ulcerativas causadas pela maioria das leishmânias.

Não exercem ação terapêutica nas infecções por bactérias anaeróbias estritas, como clostrídios, bacteroides e fusobactérias, visto que a presença de oxigênio torna-se um fator essencial para a

ação desses antibióticos. Também não são eficazes nas infecções por *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Shigella* e *Bordetella pertussis*, apesar de mostrarem moderada atividade antibacteriana *in vitro*.

Questões

01. Qual o principal efeito adverso dos aminoglicosídeos?

- a. Agranulocitose
- b. Pancreatite
- c. Nefrotoxicidade
- d. Disfunção hepática
- e. Diarreia

02. A principal cobertura dos aminoglicosídeos se dá em:

- a. Protozoários
- b. Gram-positivos
- c. Gram-negativos
- d. Anaeróbios
- e. Atípicos

03. Por qual motivo os aminoglicosídeos não possuem ação contra anaeróbios?

- a. Necessita de oxigênio para ação no ribossomo
- b. Necessidade de zinco para ação no ribossomo
- c. Necessidade de uma parede espessa para ação
- d. Produção intrínseca de aminoglicolactamases
- e. Presença de porina específica para aminoglicosídeos

04. Qual o principal mecanismo de ação dos aminoglicosídeos:

- a. Inibição de PBP
- b. Inibição da subunidade 30s do ribossomo
- c. Inibição da DNA girase
- d. Inibição do citocromo P450
- e. Inibição da formação da parede bacteriana

05. Sobre os aminoglicosídeos, assinale a alternativa correta:

- a. Possuem formulação oral.
- b. Possuem ótima ação contra anaeróbios.
- c. São drogas com boa cobertura para *Staphylococcus aureus*
- d. São um grupo bastante utilizado no tratamento de endocardites.
- e. Não são drogas seguras na gestação.

Macrolídeos

INTRODUÇÃO

Os antibióticos pertencentes a classes dos macrolídeos constituem um grupo de agente muito usado ambulatorialmente por sua ampla eficácia no tratamento de infecções respiratórias; eles possuem certa atividade contra agentes gram-positivos, gram-negativos, atípicos, micobactérias e algumas espiroquetas. Entretanto, como não são fármacos de primeira linha para a maioria desses germes, tal fato restringe seu uso a infecções específicas. Todos os fármacos dessa classe possuem um anel lactona macrocíclico ligado a desoxiaçúcares em sua estrutura, sendo esta a estrutura básica dessa família de antibióticos.

O protótipo dessa classe é a eritromicina, descoberto, primariamente, com metabólito de cepas do fungo *Streptomyces erythreus*. Os demais representantes, claritomicina e azitromicina, são derivados sintéticos da eritromicina, possuindo algumas diferenças quanto às suas características em relação ao fármaco original, fato que lhes confere melhor atividade.

MECANISMO DE AÇÃO

Os macrolídeos fazem parte do grupo de antibióticos que atuam inibindo a síntese proteica bacteriana. Atuando como bacteriostáticos em doses convencionais e bactericida em altas doses, os agentes dessa classe ligam-se, fortemente e de maneira reversível, à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, mais especificamente ao 23S componente desta subunidade. Eles atuam próximo ao centro da peptidiltransferase, impedindo que a translocação ocorra, ou seja, impedindo que haja o alongamento da cadeia peptídica por meio do bloqueio do túnel de saída do polipeptídeo e posterior dissociação do peptidil-RNAt.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Naturalmente, os bacilos gram-negativos do grupo das enterobacteriáceas e os não fermentadores são organismos que possuem uma resistência intrínseca aos macrolídeos devido à impermeabilidade a esses antibióticos que eles possuem; ademais, esses microorganismos também são produtores de enzimas (esterases) que degradam as moléculas dos macrolídeos,

sendo, portanto, contraindicado o uso dessas drogas para tratar agentes pertencentes a esses grupos.

A resistência adquirida a essa classe de agentes antibacterianos se dá por meio de quatro mecanismos, podendo ser eles obtidos por mutação cromossômica ou por meio de plasmídeos. Estes são caracterizados por uma proteção ribossômica, a qual se dá pela produção de enzimas metilases mediadas pela expressão *ermA*, *ermB* e *ermC* que modificam o local de ação do fármaco e impedem sua ligação ao sítio de ação, bem como por mutação cromossômica, levando à alteração da subunidade 50S e, conseqüentemente, menor afinidade da droga a seu alvo.

Outro mecanismo de resistência é conferido aos patógenos por meio da inibição da entrada e do acúmulo da droga no interior do microrganismo, que se dá por meio de mecanismo ativo de efluxo por meio de bombas, estando, principalmente, presente em estafilococos, estreptococos do grupo A e *S. pneumoniae*.

FARMACOCINÉTICA

A eritromicina e seus ésteres são bem absorvidos por meio da mucosa intestinal; entretanto, ela é facilmente inativada no meio ácido gástrico, sendo um empecilho para sua administração oral. Ademais, sua administração junto a alimentos prejudica ainda mais a absorção, devido a um retardo no esvaziamento gástrico e maior contato da droga com o conteúdo ácido do estômago. Para contornar esse problema, a eritromicina é administrada em cápsulas de revestimento entérico ou em soluções tamponadas por sais insolúveis, como o hidróxido de alumínio, que não interferem em sua absorção pela mucosa intestinal, mas protegem contra sua inativação pelo meio ácido. Também se recomenda sua administração longe das refeições para que não prolongue o tempo da droga sob o meio ácido do estômago.

Diferentemente, a claritromicina e a azitromicina são, rapidamente, absorvidas pelo trato gastrointestinal, não sofrendo a interferência do meio ácido devido às alterações estruturais que elas possuem. A azitromicina pode ter suas concentrações séricas diminuídas, quando esta é administrada em conjunto com antiácidos que contêm alumínio ou hidróxido de magnésio, não devendo, também, ser administrada junto a alimentos. Por sua vez, a claritromicina não sofre essa interferência, podendo, inclusive, ser administrada com ou sem alimentos,

recomendando que sua forma de liberação prolongada seja administrada uma vez ao dia junto à refeição para melhorar a biodisponibilidade da droga.

Após a administração oral, a eritromicina alcança concentração sérica máxima dentro de 1 a 4 horas, sendo dependente do tempo de esvaziamento gástrico, e sua meia-vida sérica de 1,5h em pacientes normais e de 5 horas em pacientes anúricos. A claritromicina atinge seu pico de concentração sérico, aproximadamente, duas horas após sua administração, possuindo meia-vida de 3 a 7 horas. A azitromicina tem seu nível sérico máximo 2 a 3 horas após sua administração, sendo sua meia-vida de 40 a 68 horas.

A via de eliminação da eritromicina ocorre, principalmente, por via biliar, sendo uma pequena porcentagem do fármaco (2-5%) eliminado e inalterado na urina. A maior parte da eritromicina é metabolizada no fígado a metabólitos inativos, entretanto uma pequena quantidade mais significativa do fármaco é excretada em sua forma inalterada na bile, sofrendo posterior reabsorção intestinal. A droga, também, não é removida da circulação significativamente por diálise peritoneal e por hemodiálise.

A claritromicina é metabolizada por via hepática a vários metabólitos, sendo o principal o 14-hidroxiclaritromicina. A principal via de metabolização é N-desmetilação oxidativa e hidroxilação na posição 14 da molécula. A via de excreção se faz, preferencialmente, por via renal. Uma característica dessa droga é a não necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal ou hepática, exceto se o clearance de creatinina seja menor do que 30 mL/min.

A azitromicina é pouco metabolizada por via hepática, sendo a maior parte do fármaco eliminado em sua forma inalterada. Sua principal via de excreção é a biliar, tendo apenas, aproximadamente, 12% do fármaco eliminado na urina.

USO CLÍNICO

Os macrolídeos possuem atividade contra uma ampla gama de patógenos, sendo fármacos de escolha contra infecções do trato respiratório, como pneumonia adquirida na comunidade; são usados também no tratamento de infecções respiratórias causadas por germes atípicos. Ademais, os macrolídeos são o fármaco de escolha junto a fluoroquinolonas e tetraciclina para pneumonias causadas por *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*.

Possuem atividade contra algumas cepas de estafilococos e estreptococos; entretanto, são ineficazes contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina (MRSA e MRSE). Não possuem atividade contra uma grande parcela de agentes gram-negativos aeróbios, possuindo, entretanto, atividade contra algumas cepas e *Neisseria*, *Bordetella* e *Haemophilus*. Também não são úteis contra a maioria das infecções causadas por anaeróbios, mas apresentam uma ampla atividade contra bactérias atípicas (entre elas, pode-se incluir *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella pneumophila* e algumas *Rickettsia* spp.), algumas micobactérias (complexo *Micobacterium avium* e *Micobacterium leprae*) e espiroquetas (*Treponema pallidum* e *Borrelia burgdorferi*).

A eritromicina, o mais antigo representante da classe, possui menor atividade do que os demais para o tratamento de infecções respiratórias, sendo inativa contra *Haemophilus influenzae*. A claritromicina, derivada da droga anterior, possui um espectro de atividade contra aeróbios gram-positivos e *H. influenzae* um pouco maior do que o seu antecessor. Já a azitromicina, também derivado sintético da eritromicina, ampliou sua atividade para alguns agentes aeróbios gram-negativos, sendo de extrema utilidade no tratamento de infecções causadas por *H. influenzae*; além disso, possui a vantagem de ter uma grande captação tecidual e posterior liberação lenta, prolongando seus níveis sanguíneos terapêuticos.

TOXICIDADE

Os macrolídeos são drogas seguras, sendo responsáveis, geralmente, por reações adversas de baixa intensidade. A eritromicina está associada com sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreias) e tromboflebite quando administrada via IV. Diferentemente de seu fármaco originário, a claritromicina e a azitromicina são bem toleradas.

Essa família de antimicrobianos pode levar ao prolongamento do intervalo QT, gerando taquicardia ventricular polimórfica (Torsades de Pointes). A eritromicina e claritromicina atuam, também, inibindo o sistema citocromo P-450, prolongando a meia-vida de fármacos dependentes desse sistema para sua metabolização.

Questões

01. Na prática clínica, qual a principal indicação do uso dos macrolídeos?
- Gram-positivos
 - Gram-negativos
 - Atípicos
 - Anaeróbios
 - Vírus
02. Macrolídeos possuem ação contra diversos grupos de microorganismos, qual desses ela não possui atividade?
- Chlamydia trachomatis*
 - Streptococcus pneumoniae*
 - Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
 - Haemophilus influenzae*
 - Moraxella catarrhalis*
03. Qual o principal efeito adverso dos macrolídeos?
- Prolongamento do intervalo QT
 - Pancreatite
 - Nefrotoxicidade
 - Disfunção hepática
 - Diarreia
04. Qual o mecanismo de ação dos macrolídeos?
- Inibição do anel lactona macrolídeo, desestabilizando a membrana plasmática
 - Destruição da parede celular bacteriana pela inibição de formação de porinas
 - Ligam-se a subunidade 50s do ribossomo, impedindo a formação de proteínas
 - Ligam-se ao DNA girase, impedindo a formação de novas cadeias de DNA
 - Ligam-se à protease, impedindo a transcrição do RNA mensageiro
05. O principal mecanismo de resistência aos macrolídeos se da:
- Produção de porinas que impedem a entrada na bactéria
 - Produção de enzimas que modificam o sítio de ligação no ribossomo
 - Produção de betalactamses que destroem o antimicrobiano
 - Produção de LPS bacteriano que neutraliza o antimicrobiano
 - Modificação da parede bacteriana por transdução de plasmídeo cromossomial
06. Paciente, 37 anos, com queixa de tosse seca há 7 dias, rinorreia hialina, odinofagia, e cefaleia; encontra-se estável, eupneico, saturação de O₂ de 99% em ar ambiente, ausculta pulmonar sem alterações. Baseado na sua principal hipótese diagnóstica, qual o antimicrobiano indicado:
- Cefepime

- b) Vancomicina
- c) Oxacilina
- d) Cefalexina
- e) Azitromicina

GLICOPEPTÍDEOS

INTRODUÇÃO

São antibióticos formados por peptídeos que possuem moléculas de açúcar ligadas a eles. A vancomicina foi o primeiro fármaco dessa classe a ser desenvolvido e liberado para uso clínico. Ela foi isolada de *Amycolatopsis orientalis* em uma amostra de solo por volta da década de 1950. Logo ao final desta mesma década, foi liberada para uso clínico como um agente importante para o tratamento de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina. Contudo, a formulação da vancomicina inicialmente continha muitas impurezas, proporcionando a ela uma coloração que a impulsionou a ser chamada de “lama do Mississipi”. Além disso, os componentes iniciais dessa formulação eram muito tóxicos, o que resultou na diminuição do uso desse fármaco. Novos processos de fabricação da droga a deixaram mais purificada e, assim, menos tóxica.

A teicoplanina é um Glicopeptídico com características muito semelhantes à vancomicina, tanto em relação a seu mecanismo de ação, quanto com relação a seu espectro de ação. Foi obtida a partir do *Actinoplanes teichomyceticus*, isolado do solo na Índia em 1978, contudo, atualmente é comercializada em vários países do mundo.

MECANISMO DE AÇÃO

Ao se ligar à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento, a vancomicina inibe o estágio final da síntese da parede celular bacteriana, por meio da inibição da transglicosilação, bem como das reações catalisadas por proteínas de ligação à penicilina (PBP). Essa ligação ao terminal D-Ala-D-Ala impede a ligação cruzada e o alongamento do peptidoglicano, enfraquecendo-o e tornando-o suscetível à lise.

Assim como a vancomicina, a teicoplanina inibe o estágio final da síntese da parede celular bacteriana, ao se ligar à extremidade terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano em crescimento.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA

Em meados da década de 1980, foi descrito o primeiro *Staphylococcus epidermidis* isolado com suscetibilidade reduzida à Glicopeptídicos. Muitos anos depois, o primeiro caso de Enterococo resistente à vancomicina (VRE) foi descrito na Europa, e depois no restante do

mundo. Enquanto a diminuição de suscetibilidade no *S. aureus* foi descrita apenas recentemente, foi vista no final da década de 1990, no Japão.

É importante lembrar que os gram-negativos são intrinsecamente resistentes à vancomicina, tendo em visto que a molécula deste fármaco é muito grande para que atravesse a membrana externa bacteriana através das porinas (Figura 3). Além disso, a vancomicina mostrou atividade contra *Listeria monocytogenes* apenas *in vitro*, mas sem atividade na prática clínica.

É importante ressaltar que, embora existam algumas cepas de VRE sejam sensíveis à teicoplanina, estudos mostraram que não existe benefício na substituição de Vancomicina por teicoplanina nessas cepas, tendo em vista que essa troca possui um risco considerável de desenvolvimento de resistência à teicoplanina em pouco tempo.

ENTEROCOCO RESISTENTE À VANCOMICINA

A resistência desenvolvida pelo Enterococo deve-se a uma alteração no sítio de ligação D-Ala-D-Ala, na qual ocorre uma substituição da D-Ala terminal por D-Lactato. Contudo, atualmente existem 9 tipos de resistência à vancomicina descritas (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM e VanN), nomeadas de acordo com a ligase específica de cada uma.

S. aureus RESISTENTE À VANCOMICINA

O mecanismo de resistência do *S. aureus* é semelhante ao desenvolvido pelo enterococo, alteração do sítio de ligação D-Ala-D-Ala. Acredita-se, inclusive, que essa resistência tenha acontecido pelo fato de algumas cepas de *S. aureus* terem adquirido os determinantes de resistência dos enterococos. Contudo, o mecanismo de resistência intermediária que algumas cepas de *S. aureus* (VISA) apresentam não está totalmente elucidado, sendo, atualmente, a teoria mais aceita a de que essas cepas possuem uma alteração no metabolismo da parede celular, resultando em terminações D-Ala-D-Ala que atuam como sítios de ligação falsos por serem de extremidades fechadas, sequestrando a vancomicina, não permitindo que a droga atinja seu alvo real. Estudos recentes mostraram, *in vitro*, que a associação entre vancomicina e outros β -lactâmicos como nafcilina, cefazolina e ceftarolina possui uma atividade sinérgica contra VISA, mas os dados são conflitantes quando essa associação ocorre entre o glicopeptídico e oxacilina ou ceftobiprole.

FARMACOCINÉTICA

A absorção intestinal da vancomicina e teicoplanina é muito escassa, sendo administradas por via oral apenas para tratamento de colite pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, tendo em vista que não ocorre a absorção do fármaco, permitindo que existam concentrações elevadas do fármaco chegando aos cólons. Desse modo, a administração de escolha para esse fármaco é a parenteral, que, por sua vez, tem como via de escolha a intravenosa. Contudo, a administração da vancomicina intravenosa deve ser feita de maneira lenta (cerca de 1g em 1-2h) a fim de minimizar o risco de desenvolvimento da Síndrome do Homem vermelho (vide no item toxicidade).

Diferentemente da vancomicina, a teicoplanina por ser administrada tanto por via intravenosa quanto por via intramuscular. O pico sérico de teicoplanina ocorre 2h após uma dose intravenosa de 6mg/kg. Devido à alta ligação a proteínas plasmáticas, a teicoplanina possui uma distribuição grande nos tecidos e, por isso, uma meia-vida bastante prolongada (variando de 80-160h), permitindo a administração de dose única diária.

Cerca de 2 horas após uma dose intravenosa de 0,5g e 1,0g de vancomicina, as concentrações séricas que são obtidas em pessoas sadias são de, aproximadamente, 10 μ g/ml e 25 μ g/ml, e a meia-vida da droga é, em média, 30-90 minutos. Além disso, possui uma ligação a proteínas plasmáticas que varia entre 30-50%, e atinge concentrações mínimas no líquido, cerca de 5-10% após administração intravenosa. As concentrações da vancomicina nos tecidos são mostradas na Tabela 1.

Por fim, a vancomicina é excretada de forma inalterada na urina, por filtração glomerular, sendo a excreção renal responsável por 90% do clearance da droga. Assim, os níveis séricos do fármaco são aumentados proporcionalmente à redução da taxa de filtração glomerular, podendo a meia-vida da droga chegar a 6-10 dias em pacientes anéfricos. Além disso, cerca de metade da vancomicina é extraída do organismo durante uma sessão de hemodiálise atual. Alguns estudos mostraram uma redução do clearance de vancomicina na insuficiência hepática. Contudo, o fígado é responsável por apenas 5% de sua excreção.

A excreção da teicoplanina é realizada quase que completamente por mecanismos renais e apesar de já ter sido considerada uma droga não dialisável, os mecanismos atuais de diálise removem quantidades significativas do fármaco da circulação.

USO CLÍNICO

Os principais usos clínicos para a vancomicina e a teicoplanina são para infecções de bactérias gram-positivas, como é o caso da endocardite causada por *S. aureus* resistentes à oxacilina (MRSA), comum em usuários de drogas. Entretanto, é de extrema importância lembrar que, em casos de cepas de *S. aureus* sensíveis à oxacilina, não há benefício utilizar vancomicina ou teicoplanina em comparação à penicilina.

Além disso, em fevereiro de 2017, STEVENS et al. publicaram um estudo no JAMA Medicina Interna que mostrou a superioridade da vancomicina em relação ao metronidazol para redução de mortalidade em 30 dias em pacientes com colite pseudomembranosa grave, indicando que, nesses casos, a vancomicina deve ser a medicação de primeira linha, enquanto, nos casos leve a moderados, o uso de metronidazol ainda é o tratamento de escolha.

A vancomicina pode ser utilizada, também, para o tratamento de infecções de pele e de partes moles, bem como de meningite, ventriculite e osteomielite. Além disso, é a droga de escolha para o tratamento de pneumonia por MRSA. Em pacientes com alto risco de desenvolvimento de endocardite e que sejam alérgicos à ampicilina, uma alternativa para profilaxia é a vancomicina.

TOXICIDADE

VANCOMICINA

Apenas 10% dos pacientes em uso de vancomicina demonstram algum tipo de reação adversa, sendo a maioria delas sem muita repercussão clínica. Um dos efeitos adversos da vancomicina é a flebite, tendo em vista a irritação que a vancomicina causa. A principal toxicidade desse fármaco é a nefrotoxicidade e ototoxicidade, sobretudo, quando associada a outros fármacos com mesma toxicidade (Aminoglicosídeos). A ototoxicidade pode ser reduzida mantendo-se os níveis séricos de vancomicina abaixo de 60 µg/mL.

Outro efeito adverso frequente é a Síndrome do Homem Vermelho, na qual os pacientes apresentam prurido e eritema em face, pescoço e parte superior do dorso, que, ao contrário do

que muitos pensam, na realidade não é uma reação alérgica verdadeira e pode ser evitada apenas pela diminuição da taxa de infusão da vancomicina. Essa ruborização ocorre pela liberação de histamina durante a rápida infusão do fármaco e pode ser evitada, também, com uma administração prévia de anti-histamínico.

TEICOPLANINA

A teicoplanina, geralmente, é uma droga muito bem tolerada e possui pouquíssimos efeitos adversos. A nefrotoxicidade é bem mais associada ao uso de vancomicina do que ao uso de teicoplanina, tanto, isoladamente, quanto em associação com outras drogas nefrotóxicas. As doses nefrotóxicas da teicoplanina encontradas em estudos com animais são muito superiores às doses utilizadas na terapêutica em humanos. Além disso, a ototoxicidade relacionada à teicoplanina é bem inferior àquela relacionada à vancomicina, sendo considerada um evento raro.

Os efeitos adversos mais encontrados em pacientes que utilizam teicoplanina é o rash maculopapular ou eritematoso e a febre relacionada a medicamentos, sendo vista em menos de 10% dos pacientes. A síndrome do homem vermelho também pode ser desenvolvida com a rápida infusão de teicoplanina, mas é muito mais raramente encontrada quando comparada àquela desenvolvida em pacientes que usam vancomicina. Outros efeitos adversos que podem ocorrer em taxas similares às taxas encontradas com a vancomicina são neutropenia, trombocitopenia e eosinofilia, todas são associadas ao uso de altas doses.

Questões

01. Motivo pelo qual os glicopeptídeos não são droga de escolha para gram-negativo é:
- Gram-negativos possuem de forma intrínseca a produção de glicolactamase
 - Gram-negativos possuem de forma intrínseca a produção de uma bomba de efluxo específica para essa classe
 - São moléculas grandes e não consegue penetrar a parede celular
 - São moléculas muito pequenas, por isso extravasam pela parede celular
 - São moléculas com preferência para cátions, porém a membrana das gram-negativas possuem predominância de ânions
02. Paciente internado em unidade de terapia intensiva e uso de múltiplos antimicrobianos, evoluindo com diarreia. Testes mostram presença de *Clostridium difficile* produtor de toxina A e B. Qual a terapia de escolha?
- Teicoplanina endovenosa
 - Teicoplanina oral
 - Vancomicina endovenosa
 - Vancomicina oral
 - Metronidazol endovenoso
03. Paciente internado em enfermaria de clínica médica por erisipela. Resultado de hemocultura revela crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Paciente encontra-se intubada, em uso de droga vasoativa e terapia de substituição renal (hemodiálise). Qual antimicrobiano de escolha?
- Piperacilina-tazobactam
 - Oxacilina
 - Teicoplanina
 - Vancomicina
 - Meropenem
04. Paciente internado em enfermaria de clínica médica por erisipela. Resultado de hemocultura revela crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Paciente encontra-se estável, com episódios febris de 38º e leucocitose com desvio a esquerda. Qual antimicrobiano de escolha?
- Piperacilina-tazobactam
 - Oxacilina

- c. Teicoplanina
- d. Amoxicilina
- e. Meropenem

05. Qual droga está mais associada à síndrome do homem vermelho?

- a. Piperacilina-tazobactam
- b. Oxacilina
- c. Teicoplanina
- d. Vancomicina
- e. Meropenem

06. Sobre a questão anterior, o que se poderia fazer para evitar tal efeito?

- a. Correr piperacilina-tazobactam em 6 horas
- b. Reduzir a dose de oxacilina para 500mg de 8/8 horas
- c. Administrar teicoplanina a cada 48 horas
- d. Correr vancomicina de forma mais lenta
- e. Administrar meropenem com preparo prévio de dipirona e hidrocortisona

07. Qual o principal efeito adverso relacionado à vancomicina?

- a. Agranulocitose
- b. Nefrotoxicidade
- c. Redução da acuidade auditiva
- d. Diarreia
- a. Pancreatite

08. O principal mecanismo de resistência aos glicopeptídeos se da:

- a. Produção de porinas que impedem a entrada na bactéria
- b. Modificação do sítio de ligação
- c. Produção de glicolactamases que destroem o antimicrobiano
- d. Produção de LPS bacteriano que neutraliza o antimicrobiano
- e. Inibição da DNA girase, sítio de ligação dos glicopeptídeos

GABARITO

Introdução e classificação dos antimicrobianos: 1c / 2b / 3a / 4b / 5d / 6a / 7e / 8c

Betalactâmicos: 1b / 2e / 3e / 4c / 5b / 6e / 7b / 8d / 9a

Quinolonas: 1c / 2c / 3d / 4e / 5a / 6a

Aminoglicosídeos: 1c / 2c / 3a / 4b / 5d

Macrolídeos: 1c / 2c / 3a / 4c / 5b / 6e

Glicopeptídeos: 1c / 2d / 3d / 4c / 5d / 6d / 7b / 8b

ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO DE LIVRE ESCLARECIDO (TCLE)

O impacto do uso de um manual interativo de antibioticoterapia sobre o ensino médico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Prof. Luan Victor Almeida Lima, docente do curso de Medicina do Centro Universitário – Unichristus, estou desenvolvendo a pesquisa “O impacto do uso de um manual interativo de antibioticoterapia sobre o ensino médico”, a qual busco avaliar a melhoria do aprendizado da antibioticoterapia com o uso de um manual interativo. Deste modo, venho solicitar sua colaboração para participar da pesquisa respondendo o questionário sobre o referido assunto.

Esclareço que:

As informações coletadas serão utilizadas para os objetivos da pesquisa apenas. Que o Senhor(a) tem liberdade de desistir a qualquer momento de participar da pesquisa, caso sinta constrangimento ou desconforto durante a pesquisa.

Também esclareço que as informações ficarão em sigilo e que seu anonimato será preservado.

Em nenhum momento o Senhor(a) terá prejuízo pessoal ou financeiro.

A pesquisa seguirá os aspectos éticos estabelecidos na Resolução 466/2012 do CNS (Conselho Nacional de Saúde), que define as regras da pesquisa em seres humanos (critérios bioéticos), que são: a beneficência/não maleficência (fazer o bem e evitar o mal), a autonomia (as pessoas tem liberdade para tomar suas próprias decisões) e justiça (reconhecer que todos são iguais, mas têm necessidades diferentes).

Em caso de esclarecimento entrar em contato com:

Pesquisador: Prof. Luan Victor Almeida Lima. Endereço: Rua João Adolfo Gurgel, 133. Bairro Cocó. Fortaleza – CE. Telefone: (85) 3265-8100.

Caso queira falar ou tirar dúvidas sobre qualquer assunto relacionado a seus direitos nessa pesquisa, pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Christus - Unichristus, à Rua João Adolfo Gurgel, 133, Bairro Cocó. Fortaleza – CE. Telefone: (85) 3265-8100, de segunda a sexta feira, no horário de 8h às 12h e de 13h às 17h. Esse Comitê é formado por um grupo de pessoas que trabalham para garantir que os direitos dos participantes de pesquisas sejam respeitados.

Os riscos da pesquisa consistem em constrangimento ou desconforto do participante durante a resposta de alguma pergunta do questionário. Caso isso ocorra, poderá se recusar a responder, sem nenhum problema.

Consentimento pós-esclarecimento:

Declaro que, após convenientemente esclarecida pelo pesquisador, e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da pesquisa.

*Obrigatório

ANEXO B - AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO



CARTA DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Declaro, em nome do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS, que estou ciente da parceria no projeto de pesquisa denominado: “*Aplicativo para conhecimento de princípios ativos de enxaguatórios bucais e dentifrícios presentes no mercado*”, do Mestrado Profissional em Ensino em Saúde e Tecnologias Educacionais, cujo orientador é o Professor Dr. Danilo Lopes Ferreira Lima do Curso de Odontologia desse Centro Universitário. Alego que conheço as responsabilidades desta Instituição como coparticipante no presente projeto de pesquisa, contribuindo com a estrutura física, ficando os insumos e os materiais de consumo sob a responsabilidade do Pesquisador, e que, nesses termos, concordo com esta parceria.

Declaro, ainda, que conheço as resoluções éticas brasileiras e cumpro com todas elas, em especial, a Resolução CNS nº 196/96. Estou ciente de que o referido projeto de pesquisa está sendo submetido e somente poderá ser iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Fortaleza, 5 de março de 2020

Danielle Barbosa

Danielle Pinto Bardawil Barbosa

Supervisora de Campus - UNICHRISTUS

Danielle Barbosa
Supervisora de Campus
Centro Universitário Christus
UNICHRISTUS

Campus Benfica
Rua Princesa Isabel, 1920
60015-061 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3214.8770 | 3214.8771

Campus Dionísio Torres
Rua Israel Bezerra, 630
60135-460 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3257.2020 | Fax: 85.3277.1762

Campus D. Luís
Av. Dom Luís, 911
60160-230 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3457.5300 | Fax: 85.3457.5374

Campus Parque Ecológico
Rua João Adolfo Gurgel, 133
60192-345 - Fortaleza-CE
Fone: 85.3265.8100 | Fax: 85.3265.8110

ANEXO C- COMPROVANTE DE ENVIO DO ARTIGO CIENTÍFICO



Research, Society and Development

[RSD] Agradecimento pela submissão

Para: Luan Lima

Caixa de Entrada - Google Ontem 22:48

Luan Lima,

Agradecemos a submissão do trabalho "Desenvolvimento de um e-book para auxiliar o ensino da antibioticoterapia no curso de Medicina" para a revista Research, Society and Development.

Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/authorDashboard/submission/40157>

Login: luanvictor

O custo de publicação do artigo (APC) é de R\$ 300,00 (trezentos reais) para autores brasileiros e USD 100.00 (cem dólares) para os demais autores.

As informações do custo serão enviadas após o aceite do artigo.

Equipe Research, Society and Development
rsdjournal.org

ANEXO D- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESENVOLVER E AVALIAR O USO DE UMA PLATAFORMA INTERATIVA PARA O ENSINO DA INFECTOLOGIA EM ALUNOS DA GRADUAÇÃO DE MEDICINA EM UM CENTRO UNIVERSITÁRIO EM FORTALEZA-CE

Pesquisador: Luan Victor Almeida Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49200921.8.0000.5049

Instituição Proponente: Instituto para o Desenvolvimento da Educação Ltda-IPADE/Faculdade

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.928.532

Apresentação do Projeto:

A evolução da tecnologia nos últimos anos modificou o mundo, principalmente com a rapidez que as informações são geradas e difundidas. Dessa forma, o processo de ensino e aprendizagem também necessitou passar por grandes mudanças: livros digitais, artigos online, podcast, etc. Além disso, devido a pandemia da COVID-19 que teve início no primeiro semestre de 2020, as instituições de ensino precisaram rapidamente se adaptarem a um modelo digital, com aulas e provas online. A criação de uma plataforma digital interativa com temas da infectologia abordados durante o curso de medicina seria uma nova ferramenta que facilitaria o ensino médico.

|

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver uma plataforma interativa com temas da infectologia para os alunos de graduação do curso de medicina do Centro Universitário Christus (Unichristus).

Objetivo Secundário:

Estimar o ganho no aprendizado dos alunos do quarto semestre do curso de medicina com o uso

Endereço: Rua Joao Adolfo Gurgel, 133

Bairro: Cocó

CEP: 60.190-060

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3265-6668

Fax: (85)3265-6668

E-mail: fc@fchristus.com.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



Continuação do Parecer: 4.928.532

da plataforma interativa.

Avaliar o grau de satisfação com a ferramenta de ensino.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa não apresenta riscos.

Benefícios:

Aprendizado de temas relacionados a infectologia

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

trabalho de pesquisa e de iniciação científica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

presentes

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1772601.pdf	10/06/2021 23:48:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final.pdf	10/06/2021 23:47:48	Luan Victor Almeida Lima	Aceito
Outros	Carta_Anuencia.pdf	10/06/2021 22:34:22	Luan Victor Almeida Lima	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso.pdf	10/06/2021 22:28:03	Luan Victor Almeida Lima	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO.pdf	10/06/2021 22:25:25	Luan Victor Almeida Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/06/2021 20:48:09	Luan Victor Almeida Lima	Aceito

Endereço: Rua Joao Adolfo Gurgel, 133

Bairro: Cocó

CEP: 60.190-060

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3265-6668

Fax: (85)3265-6668

E-mail: fc@fchristus.com.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
CHRISTUS - UNICHRISTUS



Continuação do Parecer: 4.928.532

Orçamento	Orcamento.pdf	10/06/2021 20:20:53	Luan Victor Almeida Lima	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	10/06/2021 19:47:09	Luan Victor Almeida Lima	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	10/06/2021 18:30:22	Luan Victor Almeida Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 24 de Agosto de 2021

Assinado por:
OLGA VALE OLIVEIRA MACHADO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Joao Adolfo Gurgel, 133
Bairro: Cocó **CEP:** 60.190-060
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3265-6668 **Fax:** (85)3265-6668 **E-mail:** fc@fchristus.com.br